

日 本 国 特 許 庁

PATENT OFFICE  
JAPANESE GOVERNMENT

16.02.00

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日

Date of Application:

1999年 2月17日

REC'D 07 APR 2000

出 願 番 号

Application Number:

平成11年特許願第039294号

WIPO

PCT

出 願 人

Applicant (s):

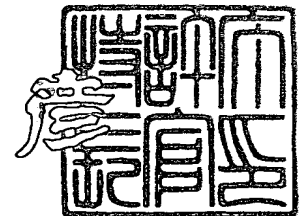
協和醗酵工業株式会社

PRIORITY  
DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2000年 3月24日

特許庁長官  
Commissioner,  
Patent Office

近 藤 隆



出証番号 出証特2000-3018992

【書類名】 特許願

【整理番号】 H10-1334K5

【提出日】 平成11年 2月17日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 A61K 9/30

【発明の名称】 錠剤及び錠剤の製造方法

【請求項の数】 12

【発明者】

    【住所又は居所】 静岡県駿東郡長泉町下土狩 1 1 8 8 協和醗酵工業株式会社富士工場内

    【氏名】 渡邊 靖

【発明者】

    【住所又は居所】 静岡県駿東郡長泉町下土狩 1 1 8 8 協和醗酵工業株式会社富士工場内

    【氏名】 森本 清

【発明者】

    【住所又は居所】 静岡県駿東郡長泉町下土狩 1 1 8 8 協和醗酵工業株式会社富士工場内

    【氏名】 岩瀬 雄司

【発明者】

    【住所又は居所】 静岡県駿東郡長泉町下土狩 1 1 8 8 協和醗酵工業株式会社富士工場内

    【氏名】 昼田 了

【特許出願人】

    【識別番号】 000001029

    【氏名又は名称】 協和醗酵工業株式会社

【代理人】

    【識別番号】 100087664

    【弁理士】

【氏名又は名称】 中井 宏行

【電話番号】 0797-81-3240

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 015532

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】明細書

【発明の名称】錠剤及び錠剤の製造方法

【特許請求の範囲】

【請求項 1】少なくとも、主薬、水に濡れやすい糖類及び崩壊剤を含む混合粉体を、水に濡れやすい糖類を含む結合剤で結合して造粒物を得て、この造粒物を圧縮成形して得られる、錠剤。

【請求項 2】少なくとも、主薬、水に濡れやすい糖類、成型性に優れた糖類及び崩壊剤とを含む混合粉体を、水に濡れやすい糖類を含む結合剤で結合して造粒物を得て、この造粒物を圧縮成形して得られる、錠剤。

【請求項 3】前記造粒物中に含まれる、水に濡れやすい糖類と、成型性に優れた糖類との配合割合が、

水に濡れやすい糖類が、60容量%以上90容量%以下で、且つ、

残部が、成型性に優れた糖類であることを特徴とする、請求項 2 に記載の錠剤

【請求項 4】前記成型性に優れた糖類が、ラクトース、マルチトール、ソルビトール及びオリゴ糖の群より選ばれる糖類の少なくとも 1 種であることを特徴とする、請求項 2 又は請求項 3 に記載の錠剤。

【請求項 5】前記水に濡れやすい糖類が、トレハロース、マンニトール、マルトース、ソルビトール、ラクトース、マルチトール、キシリトール、シュクロース、エリスリトール及びブドウ糖の群より選ばれる糖類の少なくとも一種であることを特徴とする、請求項 1 ～ 4 のいずれかに記載の錠剤。

【請求項 6】前記結合剤中に、更に、界面活性剤を含む、請求項 1 ～ 5 のいずれかに記載の錠剤。

【請求項 7】前記結合剤が、水溶性高分子である、請求項 1 ～ 6 のいずれかに記載の錠剤。

【請求項 8】少なくとも、主薬、水に濡れやすい糖類の粒子及び崩壊剤の粒子を均一に混合した混合粉体を空気に混和して流動層にする工程と、前記流動層にされた混合粉体に、結合剤と水に濡れやすい糖類とを溶解した水溶液をスプレーし、乾燥させて、主薬を含む造粒物を製造する工程と、

前記主薬を含む造粒物を圧縮成形する工程とを備える、錠剤の製造方法。

【請求項 9】少なくとも、主薬、水に濡れやすい糖類の粒子、成形性に優れた糖類の粒子及び崩壊剤の粒子を均一に混合した混合粉体を空気に混和して流動層にする工程と、

前記流動層にされた混合粉体に、結合剤と水に濡れやすい糖類とを溶解した水溶液をスプレーし、乾燥させて、主薬を含む造粒物を製造する工程と、

前記主薬を含む造粒物を圧縮成形する工程とを備える、錠剤の製造方法。

【請求項 10】前記結合剤と水に濡れやすい糖類とを溶解した水溶液中に、更に、界面活性剤を添加したことを特徴とする請求項 8 又は請求項 9 に記載の錠剤の製造方法。

【請求項 11】前記結合剤が、水溶性高分子である、請求項 8 ～ 10 のいずれかに記載の錠剤の製造方法。

【請求項 12】前記結合剤と水に濡れやすい糖類とを溶解した水溶液が、水 100 容量に対して、水溶性高分子の容量が 1 容量以上 3 容量未満に調整されており、且つ、水 100 容量に対して、水に濡れやすい糖類の容量が、5 容量以上 6 容量以下に調整されていることを特徴とする、請求項 11 に記載の錠剤の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、錠剤及び錠剤の製造方法に関し、特に、口腔内において速やかに崩壊する錠剤及びそのような錠剤の製造方法に関する。

【0002】

【従来の技術】

近時、医療現場においては、様々な種類の錠剤が使用されているが、患者にとって、錠剤を服用する際のコンプライアンスを考慮した錠剤は少なく、燕下が困難な老人や小児等にとって、服用し易い錠剤の開発が求められている。

【0003】

そのような錠剤として、口腔内速崩錠は、口腔内において速やかに崩壊すると

いう特性を有しており、燕下が困難な老人や小児等にとって、水無しでも服用できるといった服用時のコンプライアンスが優れているという長所を有しているで、近時、注目されている。

## 【0004】

このような口腔内速崩錠は、従来は、例えば、エタノール及び／又は水を用いて薬効成分を含む湿潤塊を調整し、これを鋳型に入れて乾燥させて製造されている（特開平2-32014号公報を参照）。

## 【0005】

また、特開平5-271054号公報には、薬効成分、糖類、及び糖類の粒子表面が湿る程度の水分を含む混合粉体を打錠し、その後、乾燥させて製造することが記載されている。

## 【0006】

また、国際公開番号WO95/20380号公報には、マルトース等の糖類を結合剤として用い、少なくとも、主薬と、ラクトース等の成形性の低い糖類との混合粉体を造粒した造粒物を圧縮成形して製造することが記載されている。

## 【発明が解決しようとする課題】

しかしながら、特開平2-32014号公報に記載の口腔内速崩錠の製造方法は、湿潤塊を調整し、これを鋳型に入れて乾燥させるという、通常の錠剤の製造方法とは異なる特殊な方法を用いているため、生産性が悪いという問題がある。

## 【0007】

また、特開平5-271054号公報に記載の口腔内速崩錠の製造方法も、薬効成分、糖類、及び糖類の粒子表面が湿る程度の水分とを含む混合粉体を打錠し、その後、乾燥させるという、通常の錠剤の製造方法とは異なる特殊な方法を用いているため、生産性が悪いといった問題がある。

## 【0008】

また、この口腔内速崩錠の製造方法によって製造される錠剤は、粒子と粒子との間を糖類によって結合させているだけであるため、粒子間の結合が弱く、保存や運搬の際に、錠剤が欠け易いといった問題がある。

## 【0009】

また、国際公開番号WO95/20380号公報に記載の口腔内溶解型圧縮成型物は、口腔内での崩壊は速やかに行われるものの、打錠時の成形性が尚十分でなく、錠剤化され難く、且つ、この口腔内溶解型圧縮成型物は、特開平5-271054号公報に記載の口腔内速崩錠の製造方法によって製造される錠剤と同様、粒子と粒子との間を糖類によって結合させているだけであるため、粒子間の結合が弱く、保存や運搬の際に、錠剤が欠け易いといった問題がある。

#### 【0010】

本発明は、以上のような問題を解決するためになされたものであって、口腔内での崩壊性に優れ、打錠時の成形性にも優れ、且つ、圧縮成形後の錠剤が十分な硬度を有し、保存や運搬の際に、錠剤に欠けが生じ難いといった優れた性状を有し、しかも、通常の錠剤の製造方法と同様の製造方法によって製造することができる、錠剤及びそのような錠剤の製造方法を提供することを目的とする。

#### 【課題を解決するための手段】

本発明は、次の(1)～(12)に関する。

(1) 主薬、水に濡れやすい糖類及び崩壊剤を含む混合粉体を、水に濡れやすい糖類を含む結合剤で結合して造粒物を得て、この造粒物を圧縮成形して得られる、錠剤に関する。

#### 【0011】

ここに、本明細書で用いる用語「主薬」は、一般に、錠剤中の、処方期待をする薬効を表す薬物(basis)を言い、有効成分(active component, effective ingredient)、活物質(active substance)又は活性成分(active ingredient)と同じ意味である。

#### 【0012】

製剤学的に言えば、錠剤が粉粒体を圧縮成形して製造されたものである場合には、主薬のみで構成された粉体(powder)又は粒体(granule)、又は、主薬を主に含む粉体(powder)又は粒体(granule)を意味する。

#### 【0013】

主薬の配合量は、その物理的、化学的、薬理学的な性状にもよるが、錠剤全体の50容量/容量%(w/w%)以下とするのが好ましく、更に好ましくは、錠剤

全体の20容量/容量% (w/w%) 以下である。

【0014】

また、「主薬」が、特有の味や臭いを有する場合や、錠剤中に含まれる他の成分と相互作用する場合や、主薬を目的とする組織部位まで保護して搬送することが望ましい場合や、放出速度を調整する必要がある場合や、酸素や水分や光等の環境因子から保護する必要がある場合等にあつては、主薬で構成された粉体 (powder) 又は粒体 (granule) の各々、又は、主薬を主成分とする粉体 (powder) 又は粒体 (granule) が、これらの目的を達成するためのコーティング剤の剤皮で覆われていることが好ましい。

【0015】

尚、主薬で構成された粉体 (powder) 又は粒体 (granule) の各々、又は、主薬を主成分とする粉体 (powder) 又は粒体 (granule) の各々を、コーティングする方法は、特に限定されることはなく、例えば、Panコーティング (pan-coating) や流動層コーティング法 (fluid-bed coating method, air-suspension coating) 等の種々の方法を用いることができる。

【0016】

また、主薬で構成された粉体 (powder) 又は粒体 (granule)、又は、主薬を主成分とする粉体 (powder) 又は粒体 (granule) は、固体分散体を粉砕して得られる粉体又は粒体であってもよい。

【0017】

更にまた、その放出速度を調整する必要がある場合にあつては、主薬で構成された粉体 (powder) 又は粒体 (granule)、又は、主薬を主成分とする粉体 (powder) 又は粒体 (granule) は、主薬を高分子の網状構造中に均一又は不均一に溶解又は分散した、マトリックス型製剤を粉砕して得られる粉体又は粒体であってもよい。

【0018】

尚、本明細書において、単に、「粉体 (powder)」という用語を用いた場合は、粒子の直径 (粒子径、粒径) が  $0.1\ \mu\text{m}$  以上  $100\ \mu\text{m}$  以下の粒子の集合体を意味し、単に、粒体 (granule) という用語を用いた場合は、粒子の直径 (粒



子径、粒径)が $100\mu\text{m}$ 以上の粒子の集合体を意味し、単に、「造粒物」という用語も用いた場合には、1個の粒子が、複数の粒子の集合物でできたものの集合体を意味する。

## 【0019】

また、「水に濡れやすい糖類」は、糖類中で、水に対する濡れ性に優れ、且つ、ある一定量の水に、糖類の一定量を溶かした時に、粘度の上昇の少ないものを意味する。

## 【0020】

より特定のには、「水に濡れやすい糖類」は、第13改正日本薬局方の一般試験法で規定される粘度測定法に従って、ウベローデ型粘度計にて測定した場合、濃度が、 $1.0\text{g}/100\text{ml}$ の試料溶液の動粘度が、 $0.92$ センチストーク(cSt)以下、または、 $25^{\circ}\text{C}$ の水に対する溶解度が、 $18$ 重量%以下のいずれかの条件を満たす糖類を意味する。

## 【0021】

ここに、粉体層の濡れやすさは、ウォッシュバーンの崩壊モデルに従うことが知られており、下記の実験式で示される。

## 【0022】

$$T = 2\eta L / r \nu \cos \theta$$

T: ある量の水が粉体層に浸み込むのに要する時間

$\eta$ : 浸み込む液の粘度

L: 見掛けの毛細管の長さ

r: 見掛けの毛細管の半径

$\nu$ : 浸み込む液の表面張力

$\theta$ : 接触角

ここで、粉体層が錠剤の場合を考えると、錠剤の密度から、見掛けの毛細管の長さLと、見掛けの毛細管の半径rとが決定される。そして、錠剤の場合は、容積が一定であるので、上記実験式中の $L/r$ は、錠剤の空隙率と読み替えることができる。

## 【0023】

また、接触角  $\theta$  は、糖類が、基本的には親水性であることを考慮すると、ある量の水が粉体層（錠剤）に浸み込むのに要する時間  $T$  を左右する支配的なファクター（支配因子）にはならないので、粉体層の濡れ易さのファクターから除外できる。

## 【0024】

すると、粉体層（錠剤）に浸み込むのに要する時間  $T$  を左右する支配的なファクター（支配因子）は、浸み込む液の粘度  $\eta$  と、浸み込む液の表面張力  $\gamma$  となる。

## 【0025】

そこで、錠剤の口腔内での濡れ性を考えると、錠剤に浸み込む液は、唾液であり、唾液を水として考えると、水の表面張力は、0.85 センチストーク (cSt) (平方ミリメートル/秒 (mm<sup>2</sup>/s)) である。また、水に糖類を溶解しても、糖類を溶かした溶液の表面張力は、水の表面張力に対して、あまり変化しないと考えることができる。

## 【0026】

このように考えると、粉体層（錠剤）に浸み込むのに要する時間  $T$  を左右する支配的なファクター（支配因子）は、浸み込む液の粘度  $\eta$  ということができる。

## 【0027】

従って、ある量の水が粉体層（錠剤）に浸み込むのに要する時間  $T$  を短くするには、水に糖類を溶解させた際に、糖類を溶かした溶液の粘度が低いものを用いるのが好ましいことになる。

## 【0028】

そこで、水 50 ml に対し、各種の糖類を 0.5 g を溶解し、各種の糖類の中で、溶液の粘度が低い糖類を調べた。

## 【0029】

その結果、トレハロース（動粘度：0.891 cSt）、マンニトール（動粘度：0.896 cSt）、マルトース（動粘度：0.896 cSt）、ソルビトール（動粘度：0.897 cSt）、ラクトース（動粘度：0.897 cSt）、マルチトール（動粘度：0.904 cSt）、キシリトール（動粘度：0.9

0.4 cSt)、シュクロース（動粘度：0.912 cSt）、エリスリトール（動粘度：0.912 cSt）及びブドウ糖（動粘度：0.895 cSt）の粉末を、スプレー手段より結合剤水溶液を噴霧しながら流動層造粒法によって造粒物を製造し、常法に従って、これらの造粒物を圧縮成形して錠剤を製造した所、これらの糖類を使用した錠剤は、いずれも、口腔内の唾液により速やかに崩壊することが実験により明らかになった。

#### 【0030】

また、実験により、造粒物を製造する際に、結合剤水溶液中に、これらの糖類を適当量溶解したものや、これらの糖類の他に界面活性剤を溶解したものをを用いた造粒物を圧縮成形して製造した錠剤は、造粒物を製造する際に、通常の結合剤水溶液を用いた造粒物を圧縮成形して製造した錠剤に比べ、口腔内の唾液により速やかに崩壊することが明らかになった。

#### 【0031】

また、25℃の水に対する溶解度が、18重量%以下の条件を満たす糖類としては、例えば、マンニトールを挙げることができる。

#### 【0032】

マンニトールは、水100ml（25℃）に対して、18.19gが溶け、この溶解度は、約18重量/容量%（w/v%）であり、溶解度が最も低い部類である。

#### 【0033】

また、崩壊剤は、錠剤の内部に侵入した唾液等の水分によって膨潤して、錠剤を粒子レベルまで崩壊し分散することを助けることを目的として用いられている。このような崩壊剤としては、種々のものを用いることができ、特に限定されることはない。

#### 【0034】

そのような、崩壊剤としては、例えば、クロスポピドン、クロスカルメロースナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、アルギン酸ナトリウム、カルメロース、カルメロースナトリウム、カルメロースカルシウム、カンテン末、ゼラチン、セラック、結晶セルロース、炭

酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、コーンスターチやバレイショデンプン等のデンプン類、ソジウムスターチグリコレート (sodium starch glycolate)、トウガント、メチルセルロース (MC)、 $\alpha$ 化澱粉 (HPS)、ベントナイト、ラウリル硫酸ナトリウム、リン酸カルシウム、ポリビニルポリプラスドン (PVPP) 等を挙げることができる。

## 【 0 0 3 5 】

尚、錠剤の速崩性という機能に着目した場合は、これらの崩壊剤の中では、例えば、クロスポピドン、クロスカルメロースナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、デンプングリコール酸ナトリウムが、好ましい。

## 【 0 0 3 6 】

また、結合剤としては、種々の結合剤を用いることができるが、錠剤の口腔内での速やかな崩壊を達成することを考慮した場合は、水溶性高分子を用いることが好ましい。そのような結合剤としては、例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、部分ケン化ポリビニルアルコール、メチルセルロース (HPMC)、プルラン、ポリビニルアルコール (PVA)、ヒドロキシプロピルセルロース (HPC) 等を挙げることができる。

## 【 0 0 3 7 】

尚、水に濡れやすい糖類の粒径及び崩壊剤の粒径の各々は、成形性や口腔内における錠剤の崩壊性を考慮した場合は、 $10\mu\text{m}$ 以上 $500\mu\text{m}$ 以下であることが好ましく、より好ましくは、 $20\mu\text{m}$ 以上 $300\mu\text{m}$ 以下、更に好ましくは、 $20\mu\text{m}$ 以上 $200\mu\text{m}$ 以下である。

## 【 0 0 3 8 】

また、この錠剤は、少なくとも、主薬、水に濡れやすい糖類及び崩壊剤を含む混合粉体を、水に濡れやすい糖類を含む結合剤で結合して得た造粒物は、そのまま他の成分を加えることなく、圧縮成型して、錠剤にしても良く、また、圧縮成型する前に、造粒物に、滑沢剤、矯味剤、発泡剤、賦形剤、崩壊助剤、芳香剤、溶解補助剤、着色剤、流動化剤その他の添加剤成分を適宜添加した後、圧縮成型して、錠剤にしても良い。

## 【 0 0 3 9 】

このような添加剤成分の添加量は、錠剤の期待する崩壊時間によっても異なり、特に限定されることはないが、滑沢剤を添加する場合にあっては、滑沢剤の添加量は、好ましくは、製造する錠剤の 1 錠剤の重量に対し、0. 0 1 重量%以上 1 0 重量%以下、より好ましくは、0. 1 重量%以上 5 重量%以下であり、特に好ましくは、0. 5 重量%以上 3 重量%以下である。

## 【 0 0 4 0 】

このように制限するのは、滑沢剤の添加量を上記範囲を超えるように添加した場合には、本発明に係る錠剤の本来の機能である、速崩性という機能が損なわれ、崩壊時間が遅くなる。

## 【 0 0 4 1 】

一方、滑沢剤の添加量を上記範囲を未満で添加した場合には、造粒物を圧縮成形する際に、打錠機の杵や臼に成形材料が付着し、杵や臼にギシツキを生じたり、また、杵や臼に成形材料が付着することで、製造される錠剤に、スティッキング (sticking) やキャッピング (capping) やラミネーティング (laminating) やバインディング (binding) といったような打錠障害が発生し易くなり、生産効率が低下するからである。

## 【 0 0 4 2 】

滑沢剤としては、特に限定されることはなく、種々のものを用いることができる。そのような滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸、ステアリン酸塩 (A l、K、N a、C a、M g)、ステアリルアルコール、ショ糖脂肪酸エステル、タルク、カルナバロウ、軽質無水ケイ酸、ケイ酸マグネシウム、合成ケイ酸アルミニウム、硬化油、サラシミツロウ、酸化チタン、タルク、トウモロコシデンプン、微結晶セルロース、マクロゴール 4 0 0 0、マクロゴール 6 0 0 0、ミリスチン酸イソプロピル、ラウリル硫酸マグネシウム、リン酸水素カルシウム、ワックス等を挙げることができる。

## 【 0 0 4 3 】

尚、上記した添加成分中、滑沢剤を除いた他の添加成分は、主薬の物理的・化学的性質、錠剤の目的、錠剤の大きさ等によって異なっており、一概に限定する

ことは困難であるが、そのような他の成分の添加量は、必要最小限に止めるのが好ましい。これは、造粒物に対して、そのような他の成分を多量に添加した場合には、造粒物の機能が損なわれ、他の成分の機能が支配的になり好ましくないからである。

#### 【0044】

尚、矯味剤としては、特に限定されることはなく、種々の甘味剤や種々の香味剤を用いることができる。甘味剤としては、例えば、アスパルテーム、サッカリン、サッカリンナトリウム、グリチルリチン（グリチルリチン酸）、グリチルリチン酸三ナトリウム、グリチルリチン酸二ナトリウム、アマチャ末、カンゾウ（末、エキス）、シロップ、白糖、ハチミツ、D-マンニトール等を挙げることができる。また、香味剤としては、例えば、各種加香剤、各種甘味剤の他、カカオ脂、クエン酸、グルタミン酸ナトリウム、酒石酸、ショウキョウ等を挙げることができる。

#### 【0045】

発泡剤としては、特に限定されることはなく、種々のものを用いることができる。そのような発泡剤としては、例えば、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カルシウム等を挙げることができる。

#### 【0046】

賦形剤としては、特に限定されることはなく、種々のものを用いることができる。そのような賦形剤としては、例えば、乳糖、トウモロコシデンプン、結晶セルロース等を挙げることができる。

#### 【0047】

崩壊助剤としては、特に限定されることはなく、種々のものを用いることができる。そのような崩壊助剤としては、例えば、可溶化剤、乳化剤、懸濁化剤、分散剤等を挙げることができる。

#### 【0048】

また、可溶化剤としては、例えば、オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ポリオキシル、炭酸プロピレン、ポリオキシエチレンラウルリエーテル、ポリソルベート 80、ミリスチン酸イソプロピル、ラウロマクロゴール等を挙げることができる。

る。

【0049】

乳化剤としては、例えば、アラビアゴム、コレステロール、カルメロースナトリウム、ステアリン酸ポリオキシシル40、セスキオレイン酸ソルビタン、メチルセルロース（HPMC）、ビーガム、ベントナイト、ポリソルベート80、モノステアリン酸アルミニウム、薬用石ケン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウロマクロゴール、レシチン等を挙げることができる。

【0050】

懸濁化剤としては、例えば、アラビアゴム、アルギン酸ナトリウム、メチルセルロース（MC）、カルメロースナトリウム、トラガント、ベントナイト、ポリソルベート80、ポリビニルピロリドン、モノステアリン酸アルミニウム等を挙げることができる。

【0051】

分散剤としては、例えば、グリセリン、カルメロースナトリウム、白糖液、ポリソルベート80、D-マンニトール、モノステアリン酸アルミニウム等を挙げることができる。

【0052】

芳香剤としては、例えば、レモン油、オレンジ油、レモンやオレンジやパイン等の果汁エキス、メントール、ウイキョウ油、ケイヒ油、サフラン、スペアミント水、ハッカ水、バニラ、ペパーミント油、ベルガモット油、ローズ油、ユーカリ油、芳香剤を挙げることができる。

【0053】

また、溶解補助剤としては、例えば、エチレンジアミン、安息香酸ナトリウム、メグルミン、グリセリン等を挙げることができる。

【0054】

また、着色剤としては、特に限定されることはなく、種々のものを用いることができる。そのような着色剤としては、例えば、厚生省令規定のタール系色素（エリスロシン（赤色3号）、ローズベンガル（赤色105号）、タートラジン（黄色4号）、ファストグリーンFCF（緑色3号）、インジゴカルミン（青色2

号)等)、二酸化鉄(黄色着色剤)、酸化鉄(赤色着色剤)、カラメル、 $\beta$ -カロチン、ベンガラ( $\text{Fe}_2\text{O}_3$ )、リボフラビン、薬用炭等を挙げることができる。

【0055】

尚、本発明に係る錠剤の機能である速崩性という機能を最大限発揮させるためには、主薬、水に濡れやすい糖類及び崩壊剤を含む混合粉体を、水に濡れやすい糖類を含む結合剤で結合して得た造粒物を圧縮成形する前に、造粒物に、滑沢剤を一切添加しないことが望ましい。

【0056】

このように、造粒物に滑沢剤を一切添加することなく、しかも、打錠機の杵や臼に成形材料を付着させることなく、製造される錠剤に、スティッキング(sticking)等の打錠障害を生じないように錠剤を製造するには、外部滑沢法を用いるのが好ましい(例えば、特開昭56-14098号公報、特開昭59-205970号公報、特開平3-9757号公報、特開平4-295366号公報、特開平5-318198号公報、特開平8-281492号公報、特開平8-19589号公報、特開平7-124231号公報を参照)。

この錠剤では、水に濡れやすい糖類と、崩壊剤とを含む混合粉体から造粒物を製造する際に、混合粉体の粒子を、互いに、結合剤で結合するのではなく、水に濡れやすい糖類を含む結合剤で結合した点に特徴がある。

【0057】

この錠剤では、水に濡れやすい糖類を用いているので、口腔内の唾液により速やかに崩壊する。

【0058】

且つ、造粒物の粒子間を、水に濡れやすい糖類を含む結合剤により結合している。この構成により、この錠剤は、口腔内に入れると、口腔内の唾液により、結合剤中の水に濡れやすい糖類が、直ちに、水に濡れ、唾液中に溶解又は分散する。これにより、結合剤の粒子を結合させる力が弱くなるので、造粒物が崩壊する結果、錠剤が、直ちに、崩壊する。

【0059】



一方、錠剤を構成する粒子と粒子の間は、結合剤によって結合されているので、粒子間の結合が強いため、保存や運搬の際に、錠剤に欠けが生じない。

【 0 0 6 0 】

また、この錠剤では、例えば、主薬が目的とする部位で溶けるように、主薬を含む顆粒に、機能性剤皮（例えば、腸溶性剤皮等）を施したり、徐々に溶けるよう徐放性剤皮を施したり、主薬が結晶化しないように固体分散型顆粒にしたり、主薬をワックスマトリックス構造中に分散した顆粒にすること等により、口腔内速崩型の医薬品を実現できる。

（２）少なくとも、主薬、水に濡れやすい糖類、成型性に優れた糖類及び崩壊剤とを含む混合粉体を、水に濡れやすい糖類を含む結合剤で結合して得られた造粒物を圧縮成形して得られる、錠剤に関する。

【 0 0 6 1 】

この錠剤は、錠剤の成形の容易さを考慮して、請求項 1 に記載の錠剤の成形材料中に、更に、成型性に優れた糖類を添加している。

【 0 0 6 2 】

成型性に優れた糖類としては、例えば、ラクトース、マルチトール、ソルビトール及びオリゴ糖の群より選ばれる糖類の少なくとも 1 種を好ましく用いることができる。

【 0 0 6 3 】

尚、成型性や口腔内における錠剤の崩壊性を考慮した場合は、成型性に優れた糖類（粒径）の粒径は、 $10\mu\text{m}$ 以上 $500\mu\text{m}$ 以下であることが好ましく、より好ましくは、 $20\mu\text{m}$ 以上 $300\mu\text{m}$ 以下、更に好ましくは、 $20\mu\text{m}$ 以上 $200\mu\text{m}$ 以下である。

【 0 0 6 4 】

この錠剤でも、水に濡れやすい糖類を用いているので、口腔内の唾液により速やかに崩壊する。

【 0 0 6 5 】

且つ、造粒物の粒子間を、水に濡れやすい糖類の微粒子を含む結合剤により結合している。したがって、この錠剤は、口腔内に入れると、口腔内の唾液により

、結合剤中の水に濡れやすい糖類が、直ちに、水に濡れ、唾液中に溶解又は分散する。これにより、結合剤の粒子を結合させる力が弱くなるので、造粒物が崩壊する結果、錠剤が、直ちに、崩壊する。

【0066】

更に、この錠剤では、造粒物中に、成形性に優れた糖類の粒子を含ませているので、圧縮成形時の成形性に優れている。これにより、この錠剤は、圧縮成形時に製造される錠剤に欠けが生じず、また、保存や運搬の際に、錠剤に欠けが生じ難いといった優れた性状を有している。

【0067】

また、この錠剤では、例えば、主薬が目的とする部位で溶けるように、主薬を含む顆粒に、機能性剤皮（例えば、腸溶性剤皮等）を施したり、徐々に溶けるよう徐放性剤皮を施したり、主薬が結晶化しないように固体分散型顆粒にしたり、主薬をワックスマトリックス構造中に分散した顆粒にすること等により、圧縮成形時に製造される錠剤に欠けが生じず、また、保存や運搬の際に、錠剤に欠けが生じ難い、口腔内速崩型の医薬品を実現できる。

（3）請求項2に記載の錠剤の、造粒物中に含まれる、水に濡れやすい糖類と、成形性に優れた糖類との配合割合が、水に濡れやすい糖類が60容量%以上90容量%以下で、且つ、残部が、成形性に優れた糖類であることを特徴とする、錠剤に関する。

【0068】

即ち、水に濡れやすい糖類と、成形性に優れた糖類との配合割合が、容量比で、水に濡れやすい糖類：成形性に優れた糖類が、6：4から9：1の割合の範囲内にある。

【0069】

このことを更に詳しく説明すると、錠剤中に含まれる各種成分の中から、水に濡れやすい糖類と、成形性に優れた糖類とを抽出し、水に濡れやすい糖類と成形性に優れた糖類との合計の容量を100容量%とした場合、水に濡れやすい糖類が、60容量%以上90容量%以下であり、残りの容量%が、成形性に優れた糖類で占められることを意味する。

## 【 0 0 7 0 】

より好ましくは、水に濡れやすい糖類の粒子は、60容量%以上80容量%以下であり、更に好ましくは、60容量%以上70容量%以下である。

## 【 0 0 7 1 】

この錠剤では、水に濡れやすい糖類の粒子と、成形性に優れた糖類の粒子との配合比を、圧縮成型時の成形性に優れ、且つ、口腔内で速やかに崩壊する錠剤が製造できる割合にしているので、口腔内で直ちに崩壊する錠剤を高い生産効率で製造することができる。

(4) 請求項2又は請求項3に記載の錠剤で使用する、成形性に優れた糖類の好ましい材料を具体的に提案するもので、成形性に優れた糖類が、ラクトース、マルチトール、ソルビトール及びオリゴ糖の群より選ばれる糖類の少なくとも1種であることを特徴とする、錠剤に関する。

## 【 0 0 7 2 】

この錠剤では、成形性に優れた糖類として、安全性に優れ、成形性に優れ、且つ、入手が容易な糖類を選択しているので、安全性に優れ、圧縮成形時の成形性に優れ、且つ、口腔内で直ちに崩壊する錠剤を容易に製造することができる。

(5) 請求項1～4のいずれかに記載の錠剤で使用する、水に濡れやすい糖類の好ましい材料を具体的に提案するもので、水に濡れやすい糖類が、トレハロース、マンニトール、マルトース、ソルビトール、ラクトース、マルチトール、キシリトール、シュクロース、エリスリトール及びブドウ糖の群より選ばれる糖類の少なくとも1種であることを特徴とする、錠剤に関する。

## 【 0 0 7 3 】

この錠剤では、水に濡れやすい糖類として、安全性に優れ、水に対する濡れ性に優れ、且つ、入手が容易な糖類を選択しているので、安全性に優れ、口腔内で直ちに崩壊する錠剤を容易に製造することができる。

## 【 0 0 7 4 】

また、水に濡れやすい糖類は、水に溶解した場合、その水溶液の粘度が上がらないため、錠剤中に、唾液中の水が染み込み易い。この作用によっても、この錠剤は、口腔内に入れると、口腔内の唾液により、直ちに、崩壊する。

(6) 請求項 1～5 のいずれかに記載の錠剤が、結合剤中に、更に、界面活性剤を含む、錠剤に関する。

【0075】

界面活性剤としては、アニオン活性剤、カチオン活性剤、非イオン活性剤、両性活性剤であってもよく、また、これらに分類されない、プルロン (Pluron) 系やポロキサマー (Poloxamer) 系等の高分子活性剤のいずれでもよい。

【0076】

より具体的には、アニオン活性剤としては、例えば、ラウリル硫酸ナトリウム (Sodium lauryl sulfate) 等の硫酸化物 (sulfates (一般式  $R \cdot O \cdot SO_3 \cdot M^+$ )) をその好ましい例として挙げることができる。

【0077】

また、非イオン活性剤としては、例えば、ソルビタンエステル類 (sorbitan esters) やポリソルベート類 (polysorbates) を挙げることができる。そして、ポリソルベート類 (polysorbates) の中では、ポリソルベート 80 をその好ましい例として挙げることができる。

【0078】

また、界面活性剤としては、親水性-親油性バランス (hydrophile-lipophile balance) (HLB) より特定すれば、HLB が、10 以上 40 以下のものが好ましい。

【0079】

この錠剤では、造粒物の粒子間を、水に濡れやすい糖類の他に、界面活性剤を含む結合剤により結合している。

【0080】

したがって、この錠剤は、口腔内に入れると、口腔内の唾液により、結合剤中の、界面活性剤により唾液中の水の界面張力が低下するので、結合剤が水に濡れ易くなる。次いで、水に濡れやすい糖類が、直ちに、水に濡れ、結合剤中から唾液中に溶解又は分散する。これにより、結合剤の粒子を結合させる力が無くなるので、直ちに、造粒物が崩壊する。

(7) 請求項 1～6 のいずれかに記載の錠剤に使用する、結合剤が、水溶性高分

子であることを特徴としている、錠剤に関する。

【0081】

ここで、水溶性高分子としては、水に可溶であり、人体にとって、無害なものであれば、特に限定されることはなく、種々のものを用いることができる。そのような水溶性高分子としては、例えば、ポリビニルアルコール、ポリエチレンオキシド、ポリビニルピロリドン等を挙げることができる。

【0082】

この錠剤では、造粒物を構成する粒子と粒子との間が、水に濡れやすい糖類を含む水溶性高分子により結合されている。この錠剤は、造粒物を構成する粒子と粒子との間が、水溶性高分子により結合されているので、口腔内において、唾液に接触すると、唾液中の水分により、結合剤が唾液中の水分中に溶け込む。これにより、造粒物が、粒子レベルに、直ちに、崩壊し分散するため、口腔内において、速やかに崩壊する。

【0083】

且つ、この錠剤では、造粒物を構成する粒子間を結合している水溶性高分子中には、水に濡れやすい糖類の粒子が分散している。これにより、この錠剤の製造方法により製造された錠剤は、口腔内において、唾液に接触すると、水溶性高分子中に分散している、水に濡れやすい糖類の粒子が、唾液に溶けだす。この構成により、この錠剤は、口腔内に入れると、口腔内の唾液により、結合剤中の水に濡れやすい糖類が、直ちに、水に濡れ、唾液中に溶解又は分散する。この結果、結合剤の粒子を結合させる力が弱くなるので、単に、造粒物を構成する粒子間が水溶性高分子により結合されているものに比べ、速やかに、崩壊する。

(8) 少なくとも、主薬、水に濡れやすい糖類の粒子及び崩壊剤の粒子を均一に混合した混合粉体を空気に混和して流動層にする工程と、流動層にされた混合粉体に、結合剤と水に濡れやすい糖類とを溶解した水溶液をスプレーし、乾燥させて、主薬を含む造粒物を製造する工程と、主薬を含む造粒物を圧縮成形する工程とを備える、錠剤の製造方法に関する。

【0084】

この錠剤の製造方法では、通常の錠剤を製造する際に用いられる、流動層造粒

方法と圧縮成形法とにより、口腔内速崩錠を製造できるので、口腔内速崩錠を製造するために新たな特殊な装置を用いる必要がない。

## 【 0 0 8 5 】

また、この錠剤の製造方法により製造される錠剤は、錠剤中に含まれる造粒物が、水に濡れやすい糖類を含む結合剤により結合されているので、結合剤として結合剤のみを用いた造粒物を圧縮成形した錠剤に比べ、口腔内における崩壊性に優れている。

( 9 ) 少なくとも、主薬、水に濡れやすい糖類の粒子、成形性に優れた糖類の粒子及び崩壊剤の粒子を均一に混合した混合粉体を空気に混和して流動層にする工程と、流動層にされた混合粉体に、結合剤と水に濡れやすい糖類とを溶解した水溶液をスプレーし、乾燥させて、主薬を含む造粒物を製造する工程と、主薬を含む造粒物を圧縮成形する工程とを備える、錠剤の製造方法に関する。

## 【 0 0 8 6 】

この錠剤の製造方法でも、通常の錠剤を製造する際に用いられる、流動層造粒方法と圧縮成形法とにより、口腔内速崩錠を製造できるので、口腔内速崩錠を製造するために新たな特殊な装置を用いる必要がない。

## 【 0 0 8 7 】

また、この錠剤の製造方法により製造される錠剤は、錠剤中に含まれる造粒物を構成する粒子同士が、水に濡れやすい糖類を含む結合剤により結合されているので、結合剤として水溶性高分子のみを用いた造粒物を圧縮成形した錠剤に比べ、口腔内における崩壊性に優れている。

## 【 0 0 8 8 】

更に、この錠剤の製造方法では、造粒物中に、成形性に優れた糖類の粒子を含ませている。これにより、この錠剤の製造方法を用いれば、製造される錠剤に、スティッキング等の打錠障害が生じない。

( 1 0 ) 口腔内での崩壊性を一層速やかにした錠剤の製造方法を提案するもので、請求項 8 又は請求項 9 に記載の錠剤の製造方法で用いる、結合剤と、水に濡れやすい糖類とを溶解した水溶液中に、更に、界面活性剤を添加したことを特徴とする、錠剤の製造方法に関する。

## 【 0 0 8 9 】

この錠剤の製造方法では、結合剤中に、界面活性剤を添加している。これにより、この錠剤の製造方法により製造される錠剤は、錠剤中に含まれる造粒物を構成する粒子同士が、水に濡れやすい糖類の他に、界面活性剤を含む結合剤で結合されているため、口腔内において、一層速やかに崩壊する。

( 1 1 ) 請求項 8 ～ 1 0 のいずれかに記載の錠剤の製造方法で用いる、結合剤が、水溶性高分子であることを特徴としている、錠剤の製造方法に関する。

## 【 0 0 9 0 】

この錠剤の製造方法では、結合剤として、水溶性高分子を用いているので、この錠剤の製造方法により製造された錠剤は、口腔内において、唾液に接触すると、唾液中の水分により、結合剤が唾液中の水分中に溶け込む。これにより、造粒物が、粒子レベルに、直ちに、崩壊し分散するため、口腔内において、速やかに崩壊する。

## 【 0 0 9 1 】

且つ、この錠剤では、造粒物を構成する粒子間を結合している水溶性高分子中には、水に濡れやすい糖類の粒子が分散している。これにより、この錠剤の製造方法により製造された錠剤は、口腔内において、唾液に接触すると、水溶性高分子中に分散している、水に濡れやすい糖類の粒子が、唾液に溶けだす。この構成により、この錠剤は、口腔内に入れると、口腔内の唾液により、結合剤中の水に濡れやすい糖類が、直ちに、水に濡れ、唾液中に溶解又は分散する。これにより、結合剤の粒子を結合させる力が弱くなるので、造粒物が崩壊する結果、錠剤が、直ちに、崩壊する。

( 1 2 ) 請求項 1 1 に記載の錠剤の製造方法で用いる、結合剤と水に濡れやすい糖類とを溶解した水溶液が、水 1 0 0 容量に対して、結合剤が 1 容量以上 3 容量未満に調整されており、且つ、水 1 0 0 容量に対して、水に濡れやすい糖類が、5 容量以上 6 容量以下に調整されていることを特徴とする、錠剤の製造方法に関する。

## 【 0 0 9 2 】

この錠剤の製造方法では、造粒物を造粒する際に用いる水溶液中に含まれる結

合剤と水に濡れやすい糖類との配合を、圧縮成形された錠剤が実用的な硬度を有し、且つ、口腔内で、速やかに崩壊する割合にしているので、保存、運搬中においては、欠けが生じ難く、口腔内で直ちに崩壊する口腔内速崩錠を製造することができる。

【0 0 9 3】

【発明の実施の形態】

(発明の実施の形態 1)

図 1 は、本発明に係る錠剤（口腔内速崩錠）で用いる造粒物の好ましい構成の一例を模式的に示す説明図である。

【0 0 9 4】

この造粒物 1 a は、主薬（粒子）2・・・と、水に濡れやすい糖類の粒子 3・・・と、崩壊剤の粒子 4・・・とを含む混合粉体（粒子）5 a が、水溶性高分子 7 と、水に濡れやすい糖類（析出微粒子）8・・・とを含む結合剤 6・・・により結合されて形成されている。

【0 0 9 5】

より詳しく説明すると、結合剤 6 は、水溶性高分子 7 中に、水に濡れやすい糖類（析出微粒子）8・・・が分散された構造になっている。

【0 0 9 6】

この水に濡れやすい糖類（析出微粒子）8・・・は、水に濡れやすい糖類 8 を添加した結合剤水溶液を乾燥した際に、この水溶液中に含まれていた水に濡れやすい糖類 8 が析出したものである。

【0 0 9 7】

主薬（粒子）2 としては、有効成分を含む粒子や顆粒、薬効成分を含む顆粒が機能性剤皮によりコーティングされたものや、ワックスマトリックス構造中に有効成分を分散させたものや、固体分散型顆粒等が用いられる。

【0 0 9 8】

尚、用いる主薬（粒子）2 の粒径は、 $10\mu\text{m}$  以上  $500\mu\text{m}$  以下であることが好ましく、より好ましくは、 $20\mu\text{m}$  以上  $300\mu\text{m}$  以下、更に好ましくは、 $20\mu\text{m}$  以上  $200\mu\text{m}$  以下である。



## 【0099】

主薬（粒子）2として、上記範囲内の粒径のものを使用した造粒物1aは、錠剤化が容易であり、この造粒物1aを圧縮成形した錠剤（図3に示す錠剤Ta）は、口腔内での崩壊性が優れている。

## 【0100】

水に濡れやすい糖類（粒子）3としては、例えば、トレハロース、マンニトール、マルトース、ソルビトール、ラクトース、マルチトール、キシリトール、シュクロース、エリスリトール及びブドウ糖の群より選ばれる糖類の少なくとも1種を好ましく用いることができる。

## 【0101】

尚、用いる水に濡れやすい糖類（粒子）3の粒径も、 $10\mu\text{m}$ 以上 $500\mu\text{m}$ 以下であることが好ましく、より好ましくは、 $20\mu\text{m}$ 以上 $300\mu\text{m}$ 以下、更に好ましくは、 $20\mu\text{m}$ 以上 $200\mu\text{m}$ 以下である。

## 【0102】

水に濡れやすい糖類（粒子）3として、上記範囲内の粒径のものを使用した造粒物1aは、錠剤化が容易であり、上記範囲内の粒径のものを使用した造粒物1bを圧縮成形した錠剤Taは、口腔内での崩壊性が優れている。

## 【0103】

崩壊剤（粒子）4としては、例えば、例えば、アルギン酸ナトリウム、カルメロース、カルメロースナトリウム、カルメロースカルシウム、カンテン末、ゼラチン、セラック、結晶セルロース、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、コーンスターチやバレイショデンプン等のデンプン類、ソジウムスターチグリコレート（sodium starch glycolate）、トウガント、メチルセルロース（MC）、 $\alpha$ 化澱粉（HPS）、ベントナイト、ラウリル硫酸ナトリウム、リン酸カルシウム、ポリビニルポリプラスドン（PVPP）等を用いる。

## 【0104】

尚、用いる崩壊剤（粒子）4の粒径も、 $10\mu\text{m}$ 以上 $500\mu\text{m}$ 以下であることが好ましく、より好ましくは、 $20\mu\text{m}$ 以上 $300\mu\text{m}$ 以下、更に好ましくは、 $20\mu\text{m}$ 以上 $200\mu\text{m}$ 以下である。

【0 1 0 5】

崩壊剤（粒子）4として、上記範囲内の粒径のものを使用した造粒物1 aは、錠剤化が容易であり、上記範囲内の粒径のものを使用した造粒物1 bを圧縮成形した錠剤T bは、口腔内での崩壊性が優れている。

【0 1 0 6】

この造粒物1 aでは、特に、主薬2と、水に濡れやすい糖類の粒子3と、崩壊剤の粒子4とを含む混合粉体（粒子）5 aを、水に濡れやすい糖類の微粒子（析出微粒子）8・・・を含む結合剤6により結合した点に特徴がある。

【0 1 0 7】

結合剤6に用いる水溶性高分子7は、通常の結合剤として用いられる水溶性高分子であれば、特に限定されることはない。そのような水溶性高分子としては、ポリビニルアルコール（PVA）、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）等を挙げることができ、これらの1種又は2種以上を組み合わせ用いる。

【0 1 0 8】

また、結合剤6中に含ませる、水に濡れやすい糖類（析出微粒子）8としては、例えば、トレハロース、マンニトール、マルトース、ソルビトール、ラクトース、マルチトール、キシリトール、シュクロース、エリスリトール及びブドウ糖の群より選ばれる糖類の少なくとも1種を好ましく用いる。

【0 1 0 9】

図2及び図3は、本発明に係る錠剤（口腔内速崩錠）の製造工程の一例を概略的に示す工程図である。

【0 1 1 0】

まず、図2（a）に示す工程において、混合機を用いて、主薬2と、水に濡れやすい糖類の粒子3と、崩壊剤の粒子4とを均一に混合した混合粉体（粒子）5 aを製造する。

【0 1 1 1】

次に、図2（b）に示すように、混合粉体（粒子）5 aを造粒するために用いる結合剤水溶液を調整する。

## 【0112】

混合粉体（粒子）5aを造粒するために用いる結合剤水溶液は、水溶性高分子と水に濡れやすい糖類とを水に溶解して調整する。

## 【0113】

より詳しく説明すると、混合粉体（粒子）5aを造粒するために用いる結合剤水溶液は、用いる水100容量%に対し、水溶性高分子を1容量%以上3容量%未満に調整し、且つ、用いる水100容量%に対し、水に濡れやすい糖類を、5容量%以上6容量%以下に調整する。

## 【0114】

水溶性高分子を3容量%以上の水溶液にすると、通常の錠剤で用いる結合剤水溶液の濃度が、水溶性高分子を3容量%以上5容量%であるため、造粒物1aを構成する主薬（粒子）2・・・、水に濡れやすい糖類の粒子3・・・、崩壊剤（粒子）4・・・間の結合力が、通常の錠剤の結合力に近似し、口腔内での崩壊時間が、水溶性高分子を3容量%未満に調整した場合に比べ、遅くなる。

## 【0115】

混合粉体5aを造粒するために用いる結合剤水溶液は、水溶性高分子を1容量%未満にすると、造粒物1aを構成する主薬（粒子）2・・・、水に濡れやすい糖類の粒子3・・・、崩壊剤4・・・間の結合力が、混合粉体（粒子）5aを造粒するために用いる水溶液として、水溶性高分子を一切用いない場合（例えば、結合剤として水やエタノールのみを使用した場合）と同様、弱くなり、圧縮成形時の成形性が悪く、圧縮成形することにより得られる錠剤の硬度が、実用的な硬度以下になり、保存や運搬の際に、欠けを生じやすくなる。

## 【0116】

次に、図2（c）に示すように、図2（a）で示す工程で得た混合粉体（粒子）5aを流動層造粒装置の造粒タンク11内に収容し、混合粉体（粒子）5aを常法に従って、加熱空気に混和して流動層にするとともに、流動層にされた混合粉体（粒子）5aに、図2（b）で示す工程で調整した、水溶性高分子と水に濡れやすい糖類とを溶解した水溶液をスプレー手段12よりスプレー（噴霧）し、乾燥させて、目的とする粒径及び粒度分布を有する造粒物（図1に示す造粒物1

aの集合物)を製造する。

【0117】

尚、図2(c)中、11aは、加熱空気供給口を、11bは、造粒タンク11内に供給された加熱空気を造粒タンク11外へ排出する排出口を示している。

【0118】

また、13で示す部材は、多孔質のスクリーンを、14は、結合剤溶液タンクを、15は、結合剤溶液タンク14内に貯留されている結合剤水溶液をスプレー手段12に供給する結合剤水溶液供給装置を、16は、集塵フィルターを、17で示す部材装置は、集塵フィルター16に付着した粉体や造粒物や造粒途中物を集塵フィルター16から造粒タンク11内に落下させるために、集塵フィルターを振動させる集塵フィルター振動装置を、また、18で示す部材装置は、スプレー手段12より結合剤水溶液をスプレー(噴霧)する際に用いる圧縮空気を供給したり、集塵フィルター振動装置を駆動する圧縮空気を供給するブロアー等の空気源を示している。

【0119】

次に、図3(a)に示す工程において、以上のようにして製造された造粒物1aを、例えば、ロータリ型打錠機の上杵21、臼22、下杵23を用いて、圧縮成形して錠剤化し、口腔内速崩錠Taを製造する(図3(b)を参照)。

【0120】

尚、図3(a)に示す工程の前工程において、連続打錠をスムーズに行う必要から、造粒物1a・・・中に滑沢剤を添加して、これを圧縮成形して、錠剤(口腔内速崩錠)Taを製造してもよい。

【0121】

また、造粒物1a・・・中には滑沢剤を添加せず、ロータリ型打錠機の上杵21、臼22及び下杵23の各々の表面に滑沢剤を塗布し、表面に滑沢剤が塗布された、上杵21、臼22及び下杵23を用いて、造粒物1a・・・を圧縮成形して、錠剤(口腔内速崩錠)Taを製造してもよい。

【0122】

更に、混合粉体(粒子)5aを製造する工程において、必要により、クエン酸

や酒石酸やリンゴ酸等の酸味料、重曹等の発泡剤、グリチルリチン二カリウムやアスパルテームやステビアやソーマチン等の人工甘味料、レモンやレモンライムやオレンジやメントール等の香料、食用黄色 5 号や食用赤色 2 号や食用青色 2 号等の着色剤等を、1 種又は 2 種以上、適宜、添加してもよい。

## 【0123】

尚、図 3 (a) 中、24 で示す部材装置は、ロータリ型打錠機の回転テーブルの一部を示している。

## 【0124】

図 4 は、この錠剤（口腔内速崩錠）T a の口腔内での崩壊する様子を模式的に示す説明図であり、図 4 (a) は、錠剤（口腔内速崩錠）T a を概略的に示す斜視図を、図 4 (b) は、図 4 (a) 中、R 1 で囲む領域を拡大して示す模式図を、図 4 (c) は、図 4 (b) 中、R 2 で囲む領域を拡大して示す模式図を、また、図 4 (d) は、錠剤（口腔内速崩錠）T a が、唾液中で崩壊していく様子を概略的に示す模式図である。

## 【0125】

この錠剤（口腔内速崩錠）T a では、図 4 (b) 及び図 4 (c) に示すように、錠剤 T a 中に含まれる造粒物 1 a の粒子 2・・・、3・・・、4・・・間の結合が、水溶性高分子 7 と水に濡れやすい糖類の粒子（析出微粒子）8・・・とを含む結合剤 6 により達成されている。

## 【0126】

従って、この錠剤 T a は、水と接触していない場合には、水溶性高分子 7 により粒子 2・・・、3・・・、4・・・同士が結合されているため、通常の錠剤と同様、造粒物 1 a の各々が壊れ難くなっている。これにより、この錠剤 T a は、保存や運搬の際には、錠剤 T a に欠けが生じ難くなっている。

## 【0127】

一方、図 4 (d) に示すように、この錠剤 T a を口腔内に入れると、崩壊剤 4 が唾液中の水により膨潤し、造粒物 1 a を構成する粒子レベルに崩壊する。

## 【0128】

崩壊剤 4 により、造粒物 1 a を構成する粒子レベルに崩壊することは、従来の

口腔内速崩錠と同様であるが、この錠剤T aでは、新たに、結合剤6中に、水に濡れやすい糖類の粒子（析出微粒子）8・・・が分散している。これにより、この錠剤T aでは、結合剤6が、水溶性高分子7のみでできている場合（即ち、結合剤6中に、水に濡れやすい糖類の粒子（析出微粒子）8・・・が無い場合）に比べ、口腔内の唾液中の水に濡れやすくなっている。これにより、水に濡れやすい糖類の粒子（析出微粒子）8・・・が、口腔内の唾液中の水に濡れ、唾液中に分散したり溶けだして、水溶性高分子7の物理的な強度が弱くなったり、水溶性高分子7の表面積が拡大することで、水溶性高分子7が、速やかに、口腔内の唾液中の水に濡れ、唾液中に分散したり溶けだす。

## 【0129】

また、この錠剤T aでは、造粒物1 aを構成する粒子として、水に濡れやすい糖類の粒子3・・・を用い、且つ、結合剤6中に、水に濡れやすい糖類の粒子（析出微粒子）8・・・を分散している。

## 【0130】

これにより、この錠剤T aでは、造粒物1 a・・・の各々の中に含まれる、水に濡れやすい糖類（粒子）も、唾液中に溶解又は分散するため、この作用によっても、この錠剤（口腔内速崩錠）T aは、口腔内に入れると、錠剤が、直ちに、崩壊する。

## 【0131】

更に、水に濡れやすい糖類の粒子3・・・、水に濡れやすい糖類の粒子（析出微粒子）8・・・は、唾液中に溶解しても、水に濡れやすい糖類の粒子3・・・、水に濡れやすい糖類の粒子（析出微粒子）8・・・が溶解した唾液の粘度 $\eta$ を、水の粘度 $\eta_w$ に比べ高くしない。これにより、錠剤T a中の、水に濡れやすい糖類の粒子3・・・、水に濡れやすい糖類の粒子（析出微粒子）8・・・が唾液中に溶解しても、唾液の粘度が高くないため、錠剤T aの内部へ、唾液が速やかに浸み込む。このような作用によっても、この錠剤T aは、口腔内に入れると直ちに崩壊する。

（発明の実施の形態2）

図5は、本発明に係る錠剤（口腔内速崩錠）で用いる造粒物の好ましい構成の

他の一例を模式的に示す説明図である。

【0132】

この造粒物 1 b は、造粒物 1 b 中に、成形性に優れた糖類の粒子 9 . . . を含んでいる点を除けば、発明の実施の形態 1 で説明した造粒物 1 a と同様の構成であるので、以下の説明では、相当する粒子については、相当する参照符合を付して、説明する。

【0133】

この造粒物 1 b は、主薬 2 (粒子) . . . と、水に濡れやすい糖類の粒子 3 . . . と、崩壊剤の粒子 4 . . . と、成形性に優れた糖類の粒子 9 . . . を含む混合粒子 5 b が、水溶性高分子 7 と、水に濡れやすい糖類の粒子 (析出微粒子) 8 . . . とを含む結合剤 6 . . . により結合されて形成されている。

【0134】

結合剤 6 は、水溶性高分子 7 中に、水に濡れやすい糖類の粒子 (析出微粒子) 8 . . . が分散された構造になっている。

【0135】

主薬 (粒子) 2 としては、有効成分を含む顆粒や、薬効成分を含む顆粒に機能性剤皮がコーティングされたものや、ワックスマトリックス構造中に有効成分を分散させたものや、固体分散型顆粒等が用いられる。

【0136】

成形性に優れた糖類の粒子 9 としては、例えば、ラクトース、マルチトール、ソルビトール及びオリゴ糖の群より選ばれる糖類の少なくとも 1 種を好ましく用いることができる。

【0137】

尚、この発明で用いる、成形性に優れた糖類 (粒径) 9 の粒径は、 $10\mu\text{m}$  以上  $500\mu\text{m}$  以下であることが好ましく、より好ましくは、 $20\mu\text{m}$  以上  $300\mu\text{m}$  以下、更に好ましくは、 $20\mu\text{m}$  以上  $200\mu\text{m}$  以下である。

【0138】

成形性に優れた糖類 (粒径) 9 として、上記範囲内の粒径のものを使用した造粒物 1 b は、錠剤化が容易であり、上記範囲内の粒径のものを使用した造粒物 1

b を圧縮成形した錠剤 T b は、口腔内での崩壊性が優れている。

【0139】

水に濡れやすい糖類 3 の材料は、造粒物 1 a で使用する、水に濡れやすい糖類 3 と同様であるので、ここでの説明は省略する。

【0140】

水に濡れやすい糖類の粒子 3 と、成形性に優れた糖類の粒子 9 との配合割合は、水に濡れやすい糖類の粒子 3 と成形性に優れた糖類の粒子 9 との合計を 100 容量%とした場合、水に濡れやすい糖類の粒子が、60 容量%以上 90 容量%以下、より好ましくは、60 容量%以上 80 容量%、更に好ましくは、60 容量%以上 70 容量%以下、の範囲に調整されることが好ましい。

【0141】

成形性に優れた糖類の粒子 9 が、40 容量%を超える場合には、圧縮成形時の打錠障害（例えば、スティッキングやラミネーティングやキャッピング等）は減るものの、口腔内での崩壊性が、40 容量%以下の場合に比べ、やや遅くなる。

【0142】

また、成形性に優れた糖類の粒子 9 が、10 容量%未満の場合には、口腔内での崩壊性が、10 容量%以上の場合と比べ、遜色は無いものの、圧縮成形時の成形性が、10 容量%以上の場合に比べ、やや悪くなる。

【0143】

崩壊剤（粒子）4 の材料は、造粒物 1 a で使用する、崩壊剤（粒子）4 と同様であるので、ここでの説明は省略する。

【0144】

この造粒物 1 b では、特に、主薬 2 と、水に濡れやすい糖類の粒子 3 と、成形性に優れた糖類の粒子 9 と、崩壊剤（粒子）4 とを含む混合粉体（粒子）5 b を、水溶性高分子 7 と、水に濡れやすい糖類の粒子（析出微粒子）8・・・とを含む結合剤 6 により結合した点に特徴がある。

【0145】

結合剤 6 に用いる水溶性高分子 7 の材料は、造粒物 1 a で使用する、水溶性高分子 7 と同様であるので、ここでの説明は省略する。



## 【 0 1 4 6 】

また、結合剤 6 中に含ませる、水に濡れやすい糖類の粒子 8 の材料も、造粒物 1 a で使用する、水に濡れやすい糖類の粒子 8 と同様であるので、ここでの説明は省略する。

## 【 0 1 4 7 】

図 6 及び図 7 は、本発明に係る口腔内速崩錠の製造工程の一例を概略的に示す工程図である。

## 【 0 1 4 8 】

まず、図 6 (a) に示す工程において、混合機を用いて、主薬 (粒子) 2 と、水に濡れやすい糖類の粒子 3 と、崩壊剤の粒子 4 と、成形性に優れた糖類の粒子 9 とを均一に混合した混合粉体 (粒子) 5 b を製造する。

## 【 0 1 4 9 】

この時、水に濡れやすい糖類の粒子 3 と、成形性に優れた糖類の粒子 9 との配合割合は、水濡れやすい糖類の粒子が 6 0 容量 % 以上 9 0 容量 % 以下の範囲になるように調整する。

## 【 0 1 5 0 】

次に、図 6 (b) に示すように、混合粉体 (粒子) 5 b を造粒するために用いる結合剤水溶液を調整する。

## 【 0 1 5 1 】

混合粉体 (粒子) 5 b を造粒するために用いる結合剤水溶液は、発明の実施の形態 1 で使用した結合剤水溶液と同様であるので、ここでの説明は省略する。

## 【 0 1 5 2 】

次に、図 6 (c) に示すように、図 6 (a) で示す工程で得た混合粉体 (粒子) 5 a を流動層造粒装置の造粒タンク 1 1 内に収容し、混合粉体 (粒子) 5 b を常法に従って、加熱空気に混和して流動層にするとともに、流動層にされた混合粉体 (粒子) 5 b に、図 6 (b) で示す工程で調整した、水溶性高分子と水に濡れやすい糖類とを溶解した水溶液をスプレー手段 1 2 よりスプレー (噴霧) し、乾燥させて、目的とする粒径及び粒度分布を有する造粒物 (図 5 に示す造粒物 1 b の集合物) を製造する。

## 【0153】

次に、図7(a)に示す工程において、以上のようにして製造された造粒物1bを圧縮成形して錠剤化し、錠剤（口腔内速崩錠）Tbを製造する（図7(b)を参照）。

## 【0154】

尚、図7(a)に示す工程の前工程において、連続打錠をスムーズに行う必要から、造粒物1b・・・に滑沢剤を添加して、これを圧縮成形して錠剤化し、口腔内速崩錠Tbを製造してもよい。

## 【0155】

また、造粒物1b・・・中には滑沢剤を添加せず、ロータリ型打錠機の上杵21、臼22及び下杵23の各々の表面に滑沢剤を塗布し、表面に滑沢剤が塗布された、上杵21、臼22及び下杵23を用いて、造粒物1b・・・を圧縮成形して、錠剤（口腔内速崩錠）Tbを製造してもよい。

## 【0156】

更に、混合粉体（粒子）5bを製造する工程において、必要により、クエン酸や酒石酸やリンゴ酸等の酸味料、重曹等の発泡剤、グリチルリチン二カリウムやアスパルテームやステビアやソーマチン等の人工甘味料、レモンやレモンライムやオレンジやメントール等の香料、食用黄色5号や食用赤色2号や食用青色2号等の着色剤等を、1種又は2種以上、適宜、添加してもよい。

## 【0157】

図8は、この錠剤（口腔内速崩錠）Tbの口腔内での崩壊作用を模式的に示す説明図であり、図8(a)は、口腔内速崩錠Tbを概略的に示す斜視図を、図8(b)は、図8(a)中、R3で囲む領域を拡大して示す模式図を、図8(c)は、図8(b)中、R4で囲む領域を拡大して示す模式図を、また、図8(d)は、錠剤（口腔内速崩錠）Tbが、唾液中で崩壊していく様子を概略的に示す模式図である。

## 【0158】

この錠剤（口腔内速崩錠）Tbは、錠剤Tb中に含まれる造粒物1bの粒子2・・・、3・・・、4・・・、9・・・間の結合が、水溶性高分子7により達成

されている。

【0159】

従って、この錠剤T bは、水と接触していない場合には、水溶性高分子7により粒子2・・・、3・・・、4・・・、9・・・同士が結合されているため、通常の錠剤と同様、造粒物1 bの各々が壊れ難くなっている。これにより、この錠剤T bは、保存や運搬の際には、欠けが生じ難くなっている。

【0160】

更に、造粒物1 b中に、成形性に優れた糖類の粒子9・・・を含ませているので、造粒物1 bを圧縮成形して錠剤化する工程において、製造される錠剤T bに、スティッキング、ラミネーティング、キャッピング等の打錠障害が生じ難い。

【0161】

一方、図8 (d) に示すように、この錠剤T bを口腔内に入れると、この錠剤T bでも、錠剤T aと同様、結合剤6中に、水に濡れやすい糖類の粒子（析出微粒子）8・・・が分散されているので、錠剤T aと同様の作用により、この錠剤（口腔内速崩錠）T bは、口腔内に入れると、直ちに崩壊する。

【0162】

更に、水に濡れやすい糖類の粒子3・・・、水に濡れやすい糖類の粒子（析出微粒子）8・・・は、唾液中に溶解しても、水に濡れやすい糖類の粒子3・・・、水に濡れやすい糖類の粒子（析出微粒子）8・・・が溶解した唾液の粘度 $\eta$ を、水の粘度 $\eta_w$ に比べ高くしない。これにより、錠剤T a中の水に濡れやすい糖類の粒子3・・・、水に濡れやすい糖類の粒子（析出微粒子）8・・・が唾液中に溶解しても、唾液の粘度が高くないため、錠剤T bの内部へ、唾液が速やかに浸み込む。このような作用によっても、この錠剤T bは、口腔内に入れると直ちに崩壊する。

（発明の実施の形態3）

図9は、本発明に係る口腔内速崩錠で用いる造粒物の好ましい構成の他例を模式的に示す説明図である。

【0163】

この造粒物1 cの構成は、以下の構成を除けば、図5に示す造粒物1 bと同様

であるので、以下の説明では相当する粒子については、相当する参照符号を付して、その説明を省略する。

#### 【0164】

この造粒物 1 c は、特に、主薬（粒子）2 と、水に濡れやすい糖類の粒子 3 と、崩壊剤の粒子 4 と、成形性に優れた糖類の粒子 9 とを含む混合粉体（粒子）5 b を結合する結合剤 6 c の構成が異なっている。

#### 【0165】

即ち、この造粒物 1 c では、混合粉体（粒子）5 b を構成する粒子 2・・・、3・・・、4・・・、9・・・を、水溶性高分子 7 中に、水に濡れやすい糖類の粒子（析出微粒子）8・・・と界面活性剤 10・・・とが分散された結合剤 6 c を用いて結合している。

#### 【0166】

界面活性剤 10 としては、アニオン活性剤、カチオン活性剤、非イオン活性剤、両性活性剤であってもよく、また、これらに分類されない、プルロン（Pluronic）系やポロキサマー（Poloxamer）系等の高分子活性剤のいずれでもよい。

#### 【0167】

より具体的には、アニオン活性剤としては、例えば、ラウリル硫酸ナトリウム（Sodium lauryl sulfate）等の硫酸化物（sulfates（一般式  $R \cdot O \cdot SO_3^- \cdot M^+$ ））をその好ましい例として挙げることができる。

#### 【0168】

また、非イオン活性剤としては、例えば、ソルビタンエステル類（sorbitan esters）やポリソルベート類（polysorbates）を挙げるができる。そして、ポリソルベート類（polysorbates）の中では、ポリソルベート 80 をその好ましい例として挙げるができる。

#### 【0169】

また、界面活性剤としては、親水性－親油性バランス（hydrophile-lipophile balance）（HLB）より特定すれば、HLB が、10 以上 40 以下のものが好ましい。そのような界面活性剤としては、ポリオキシエチレン（20）ソルビタンモノオリエート（Polyoxyethylene(20)sorbitan monooleate）（HLB = 15

、 0)、ポリオキシエチレン (20) ソルビタンモノパルミテート (Polyoxyethylene(20)sorbitan monopalmitate) (HLB=15.6)、ポリオキシエチレン (20) ソルビタンモノラウレート (Polyoxyethylene(20)sorbitan monolaurate) (HLB=16.7)、ポリオキシエチレン (30) ステアレート (Polyoxyethylene(30)sorbitan stearate) (HLB=16.0)、ポリオキシエチレン (40) ステアレート (Polyoxyethylene(40) stearate) (HLB=16.9)、ポリオキシエチレン (100) ステアレート (Polyoxyethylene(100) stearate) (HLB=18.8)、トリエタノールアミンオリエート (triethanol-amine oleate) (HLB=12.0)、ソジウムオリエート (Sodium oleate) (HLB=18.0) 及びラウリル硫酸ナトリウム (Sodium lauryl sulfate) (HLB=40) 等を挙げることができる。

【0170】

界面活性剤 10 の、水溶性高分子への配合割合は、結合剤 6 c の強度と、唾液 (即ち、水) に対する結合剤 6 c の濡れ性を考慮して、実験により規定される。

【0171】

図 10 及び図 11 は、本発明に係る錠剤 (口腔内速崩錠) の製造工程の他の一例を概略的に示す工程図である。

【0172】

この製造方法は、図 6 及び図 7 に示す錠剤 (口腔内速崩錠) T b の製造工程とは、以下の点を除けば、同様である。

【0173】

即ち、この製造方法では、まず、図 10 (b) に示す工程で、主薬 (粒子) 2 . . . 、水に濡れやすい糖類 (粒子) 3 . . . 、崩壊剤 (粒子) 4 . . . 、及び、成形性に優れた糖類の粒子 9 . . . を均一に混合し、混合粉体 5 b を得る。

【0174】

次に、図 10 (b) に示す工程で、混合粉体 m を造粒するために用いる水溶液として、水溶性高分子及び水に濡れやすい糖類の他に、界面活性剤を適量溶解したものを準備する。

【0175】

次に、図 1 0 (c) に示す工程において、混合粉体 (粒子) 5 b を造粒する際に、スプレー手段 1 2 より、図 1 0 (b) に示す工程で調整した、水溶性高分子、水に濡れやすい糖類及び界面活性剤を溶解した水溶液をスプレー (噴霧) する。

## 【0 1 7 6】

次に、図 1 1 (a) に示す工程において、図 1 0 (c) に示す工程において造粒した造粒物 1 c . . . を圧縮成形して錠剤化し、錠剤 (口腔内速崩錠) T c を製造する (図 1 1 (b) を参照)。

## 【0 1 7 7】

図 1 2 は、この錠剤 (口腔内速崩錠) T c の口腔内での崩壊作用を模式的に示す説明図であり、図 1 2 (a) は、錠剤 (口腔内速崩錠) T c を概略的に示す斜視図を、図 1 2 (b) は、図 1 2 (a) 中、R 5 で囲む領域を拡大して示す模式図を、図 1 2 (c) は、図 1 2 (b) 中、R 6 で囲む領域を拡大して示す模式図を、また、図 1 2 (d) は、錠剤 (口腔内速崩錠) T c が、唾液中で崩壊していく様子を概略的に示す模式図である。

## 【0 1 7 8】

この錠剤 (口腔内速崩錠) T c も、錠剤 T a や錠剤 T b と同様、図 1 2 (b) 及び図 1 2 (c) に示すように、錠剤 T c 中に含まれる造粒物 1 c . . . の各々を構成する粒子 2 . . . 、3 . . . 、4 . . . 、9 . . . 間の結合が、水溶性高分子 7 により達成されている。

## 【0 1 7 9】

従って、この錠剤 T c は、水と接触していない場合には、水溶性高分子 7 により粒子 2 . . . 、3 . . . 、4 . . . 、9 . . . 同士が結合されているため、通常の錠剤と同様、造粒物 1 c . . . の各々が壊れ難くなっている。これにより、この錠剤 T c は、保存や運搬の際に、欠けが生じ難くなっている。

更に、造粒物 1 c 中に、成形性に優れた糖類の粒子 9 . . . を含ませているので、造粒物 1 b を圧縮成形して錠剤化する工程において、製造される錠剤 T b に、スティッキング、ラミネーティング、キャッピング等の打錠障害が生じ難い。

## 【0 1 8 0】

一方、図 12 (d) に示すように、この錠剤 T c を口腔内に入れると、この錠剤 T c でも、錠剤 T a や錠剤 T b と同様、結合剤 6 中に、水に濡れやすい糖類の粒子（析出微粒子）8・・・が分散されているので、錠剤 T a と同様の作用により、この錠剤（口腔内速崩錠）T c は、口腔内に入れると、直ちに、崩壊する。

## 【0181】

また、水に濡れやすい糖類の粒子 3・・・、水に濡れやすい糖類の粒子（析出微粒子）8・・・は、唾液中に溶解しても、水に濡れやすい糖類の粒子 3・・・、水に濡れやすい糖類の粒子（析出微粒子）8・・・が溶解した唾液の粘度  $\eta$  を、水の粘度  $\eta_w$  に比べ高くしない。これにより、錠剤 T c 中の、水に濡れやすい糖類の粒子 3・・・、水に濡れやすい糖類の粒子（析出微粒子）8・・・が唾液中に溶解しても、唾液の粘度が高くないため、錠剤 T c の内部へ、唾液が速やかに浸み込む。このような作用によっても、この錠剤 T c は、口腔内に入れると直ちに崩壊する。

## 【0182】

更に、この錠剤 T c では、造粒物 1 c を構成する粒子 2・・・、3・・・、4・・・、9・・・間を、水に濡れやすい糖類 8・・・の他に、界面活性剤 10・・・を含む結合剤 6 c により結合している。

## 【0183】

したがって、この錠剤 T c は、口腔内に入れると、口腔内の唾液により、結合剤 6 c 中の、界面活性剤 10・・・により唾液中の水の界面張力が低下するので、結合剤 6 c が水に濡れ易くなる。次いで、水に濡れやすい糖類の粒子（析出微粒子）8・・・が、直ちに、水に濡れ、結合剤 6 c 中から唾液中に溶解又は分散する。これにより、結合剤 6 c の粒子 2・・・、3・・・、4・・・、9・・・を結合させる力が無くなるので、直ちに、造粒物 1 c が崩壊する。

## 【0184】

尚、ここでは、造粒物 1 c として、主薬（粒子）2 と、水に濡れやすい糖類の粒子 3 と、崩壊剤の粒子 4 と、成形性に優れた糖類の粒子 9 とを含む混合粉体 5 b を、水に濡れやすい糖類（析出微粒子）8・・・と、界面活性剤 10・・・とを含む結合剤 6 c で結合したものについて説明したが、主薬（粒子）2 と、水に濡

れやすい糖類の粒子 3 と、崩壊剤の粒子 4 とを含む混合粉体 5 a を、水に濡れやすい糖類（析出微粒子）8・・・と、界面活性剤 10・・・とを含む結合剤 6 c で結合したものを圧縮成形して錠剤（口腔内速崩錠）としてもよい。

## 【0185】

次に、具体的な実験データに基づいて、本発明について説明する。

## 【0186】

以下の実験例では、説明を容易とするために、本発明に係るプラセボ錠を製造した例について説明する。

（内部滑沢法により錠剤を製造した例）

まず、マンニトール粉末（局方品）、及び、ラクトース粉末（局方品）を準備し、これらを所定の目の粗さのメッシュを用い、振り分けし、所望の粒径及び粒度分布を有する粒状物にした。

## 【0187】

次に、所望の粒径及び粒度分布のマンニトール粉末と、所望の粒径及び粒度分布のラクトース粉末とを、マンニトール粉末とラクトース粉末とが容量比で、マンニトール粉末：ラクトース粉末＝7：3 になるように配合し、これに、崩壊剤を適量（この例では、ポリビニルポリブラスドン（PVP）を、全容量の 5 容量% となるように用いた）添加し、これらを混合機を用いて均一になるように混合し混合粉体（粒子）を作製した。

## 【0188】

また、造粒物を造粒する際に用いる結合剤水溶液として、結合剤として、ポリビニルアルコール（PVA）が 1 容量%、マンニトールが 5 容量% になるように調整した水溶液を準備した。

## 【0189】

次に、マンニトール粉末、ラクトース粉末及び崩壊剤を均一に混合した混合粉体（粒子）を流動層造粒装置の造粒タンク内に収容し、この混合粉体（粒子）を加熱空気と混和して流動層にし、これに、結合剤として、上記により調整した、ポリビニルアルコール（PVA）が 1 容量%、マンニトールが 5 容量% になるように調整した結合剤水溶液を造粒タンク内に設けられたスプレー手段よりスプレ



一（噴霧）し、乾燥させて、平均粒径が、 $250\mu\text{m}$ の造粒物を作製した。

【0190】

次に、この造粒物に、滑沢剤として、ステアリン酸マグネシウムを0.5重量%配合し、ロータリ型打錠機（畑鉄工所社製）を用い、直径が7mmの上杵及び直径7mmの下杵を用い、打錠圧を $133\text{kg}/\text{杵}$ で、1錠の重量が $100\text{mg}$ で、直径が7mm、厚さが2.5mmの錠剤（口腔内速崩錠）を打錠した。

【0191】

この錠剤の硬度は、平均 $3.9\text{kg}$ であった（測定した錠剤の個数 $n=3$ ）。

【0192】

また、この錠剤の水に対する崩壊時間は、15秒であった（測定した錠剤の個数 $n=3$ ）。

【0193】

また、連続打錠して、製造される錠剤に生じる打錠障害（スティッキング、ラミネーティング、キャッピング等）を観察したが、打錠障害は、観察されなかった。

（外部滑沢法により錠剤を製造した例）

まず、マンニトール粉末（局方品）、及びラクトース粉末（局方品）を準備し、これらを所定の目の粗さのメッシュを用い、振り分けし、所望の粒径及び粒度分布を有する粒状物にした。

【0194】

次に、所望の粒径及び粒度分布のマンニトール粉末と、所望の粒径及び粒度分布のラクトース粉末とを、マンニトール粉末とラクトース粉末とが容量比で、マンニトール粉末：ラクトース粉末＝7：3になるように配合し、これに、崩壊剤を適量（この例では、ポリビニルポリプラスドン（PVPP）を、全容量の5容量%となるように用いた）添加し、これらを混合機を用いて均一になるように混合し混合粉体（粒子）を作製した。

【0195】

また、造粒物を造粒する際に用いる結合剤水溶液として、結合剤として、ポリビニルアルコール（PVA）が1容量%、マンニトールが5容量%になるように

調整した水溶液を準備した。

【0196】

次に、この造粒物には、滑沢剤を一切添加することなく、図13～図22に示す、外部滑沢式打錠機51を用いて、造粒物を打錠した。

【0197】

この造粒物に、滑沢剤として、ステアリン酸マグネシウムを0.5重量%配合し、ロータリ型打錠機（畑鉄工所社製）を用い、直径が7mmの上杵及び直径7mmの下杵を用い、打錠圧を133kg/杵で、1錠の重量が100mgで、直径が7mm、厚さが2.5mmの錠剤（口腔内速崩錠）を打錠した。

【0198】

この錠剤の硬度は、平均5.7kgであり、上記の内部滑沢法により製造した錠剤に比べ、硬度が30%程度上昇することが明らかになった（測定した錠剤の個数 $n=3$ ）。

【0199】

また、この錠剤の水に対する崩壊時間は、平均11秒であり、上記の内部滑沢法により製造した錠剤に比べ、崩壊時間が25%程度短いことが明らかになった（測定した錠剤の個数 $n=3$ ）。

【0200】

また、連続打錠して、製造される錠剤に生じる打錠障害（スティッキング、ラミネーティング、キャッピング等）を観察したが、打錠障害は、観察されなかった。

【0201】

以上の結果から、外部滑沢法により製造した錠剤は、内部滑沢法により製造した錠剤に比べ、硬度が高く、且つ、崩壊時間が速いことが明らかになった。

【0202】

以下、この実験で用いた、外部滑沢式打錠機51の構成及びこの外部滑沢式打錠機51を用いて錠剤を製造する方法について説明する。

（本発明に係る錠剤を製造する際に用いた外部滑沢式打錠機の説明）

図13は、外部滑沢式打錠機を概略的に示す全体構成図である。

## 【0203】

この外部滑沢式打錠機 5 1 は、正圧の脈動空気波を発生する脈動空気波発生装置 6 1 と、この脈動空気波発生装置 6 1 により発生させた、正圧の脈動空気波に、滑沢剤（粉末）を混和し、分散させるために設けられた吐出装置（定量フィーダ装置）7 1 と、ロータリ型打錠機 8 1 と、滑沢剤塗布装置 9 1 と、吸引手段 1 0 1 と、この外部滑沢式打錠機 5 1 全体を制御統括するために設けられた制御手段 1 1 1 とを備える。

## 【0204】

ロータリ型打錠機 8 1 は、複数の臼 8 4 ・ ・ ・ が設けられた回転テーブル 8 5 と、複数の上杵 8 2 ・ ・ ・ と、複数の下杵 8 3 ・ ・ ・ とを備える。

## 【0205】

滑沢剤塗布装置 9 1 は、ロータリ型打錠機 8 1 の回転テーブル 8 5 の上方の所定の位置に固定的に設けられ、ロータリ型打錠機 8 1 の上杵 8 2 ・ ・ ・ の各々の表面（下面）、下杵 8 3 ・ ・ ・ の各々の表面（上面）及び臼 8 4 ・ ・ ・ の各々の表面（内周面）に滑沢剤 L を塗布するために設けられている。

## 【0206】

また、吸引手段 1 0 1 は、滑沢剤塗布装置 9 1 内に噴霧された滑沢剤 L 中の余分なものを、滑沢剤塗布装置 9 1 から排出するために設けられている。

## 【0207】

脈動空気波発生装置 6 1 は、ブローア等の空気源 6 2 と、空気源 6 2 により発生させた圧縮空気を脈動空気振動波に変換する脈動空気波変換装置 6 3 とを備える。

## 【0208】

この例では、空気源 6 2 は、導管 C 3 を介して、脈動空気波変換装置 6 3 に接続されている。

## 【0209】

そして、導管 C 3 の途中には、空気源 6 2 により発生させた圧縮空気の圧力及び流量を所定の圧力及び流量にする流量制御装置 6 4 が設けられている。

## 【0210】

この例では、流量制御装置 64 として、電磁弁等の、導管 C3 を開閉する開閉弁を用いている。

## 【0211】

尚、図 13 中、65 で示す部材装置は、脈動空気波変換装置 63 の脈動空気振動波を作り出す回転カム機構（図 15 に示す、回転カム機構 66 を参照）を構成する回転カム（図 15 に示す、回転カム 67 を参照）を回転駆動させるための、モーター等の駆動手段を示している。

## 【0212】

この外部滑沢式打錠機 51 では、脈動空気波発生装置 61 と滑沢剤塗布装置 91 との間が導管 C1 により接続されている。

## 【0213】

また、導管 C1 の途中の位置には、吐出装置（定量フィーダ装置）71 が接続されている。

## 【0214】

より詳しく説明すると、脈動空気波発生装置 61 の脈動空気波変換装置 63 は、導管 C1a を介して、定量フィーダ装置 71 に接続されている。

## 【0215】

また、定量フィーダ装置 71 は、C1b を介して、滑沢剤塗布装置 91 に接続されている。

## 【0216】

以上の構成により、脈動空気波発生装置 61 を駆動することにより発生させた、正圧の脈動空気波が、導管 C1（導管 C1a、導管 C1b）を介して、滑沢剤塗布装置 91 に供給されるようになっている。

## 【0217】

そして、導管 C1b 内を、脈動空気波発生装置 61 から滑沢剤塗布装置 91 の方向に流れている、正圧の脈動空気波に、吐出装置（定量フィーダ装置）71 から所定量の滑沢剤 L が供給され、この正圧の脈動空気波中に、滑沢剤 L が混和し分散するようにされている。

## 【0218】

このようにして、正圧の脈動空気波中に、混和し分散した滑沢剤 L は、正圧の脈動空気波とともに、滑沢剤塗布装置 9 1 に供給され、滑沢剤塗布装置 9 1 に収容されている、上杵 8 2、下杵 8 3 及び臼 8 4 の表面に塗布されるようになって

【 0 2 1 9 】

尚、以下の説明では、説明の理解を容易とするため、便宜上、脈動空気波発生装置 6 1 と吐出装置（定量フィーダ装置） 7 1 との間をつなぐ導管を導管 C 1 a とし、吐出装置（定量フィーダ装置） 7 1 と滑沢剤塗布装置 9 1 との間をつなぐ導管を導管 C 1 b という。

【 0 2 2 0 】

滑沢剤塗布装置 9 1 には、導管 C 2 を介して、ブロアー等の吸引手段 1 0 1 が接続されており、滑沢剤塗布装置 9 1 に供給された滑沢剤 L 中、余分な滑沢剤 L を滑沢剤塗布装置 9 1 から吸引除去するようになっている。

【 0 2 2 1 】

また、制御手段 1 1 1 は、信号線 L 1 を介して、脈動空気波発生装置 6 1 に接続されており、制御手段 1 1 1 と脈動空気波発生装置 6 1 との間で、信号のやりとりができるようになっており、脈動空気波発生装置 6 1 は、制御手段 1 1 1 からの命令に従って動作するようになっている。

【 0 2 2 2 】

より詳しく説明すると、制御手段 1 1 1 より、導出された 1 本の信号線 L 1 は、その後、2 本の信号線 L 1 a、L 1 b とに分岐して、信号線 L 1 a が、流量制御装置 6 4 に接続され、信号線 L 1 b が、脈動空気波変換装置 6 3 の駆動手段 6 5 に接続されている。この構成によって、制御手段 1 1 1 から流量制御装置 6 4 へ命令を出せば、流量制御装置 6 4 が、導管 C 3 を所定の開口度に調整するようになっている。また、制御手段 1 1 1 から駆動手段 6 5 へ命令を出せば、駆動手段 6 5 が、回転カム 6 7 を所定の回転速度で回転するようになっている。

【 0 2 2 3 】

また、制御手段 1 1 1 は、信号線 L 2 を介して、吸引手段 1 0 1 に接続されており、制御手段 1 1 1 と脈動空気波発生装置 6 1 との間で、信号のやりとりができ

るようになっており、脈動空気波発生装置 61 は、制御手段 111 からの命令に従って動作するようになっている。この構成によって、制御手段 111 から吸引手段 111 へ命令を出せば、吸引手段 111 を所定の吸引量に制御できるようになっている。

【0224】

また、導管 C2 の途中には、光散乱式の粉体濃度測定装置 112 が設けられている。

【0225】

より詳しく説明すると、この例では、粉体濃度測定装置 112 として、レーザ光線を照射するレーザ光照射手段（図示せず）と、受光手段（図示せず）とを備えるものを用いている。

【0226】

このレーザ光照射手段（図示せず）と、受光手段（図示せず）とは、導管 C2 に設けられた測定部（図示せず）を挟むように対向配置されている。

【0227】

この測定部（図示せず）は、ガラス又はアクリル樹脂のような透明材料で製されており、レーザ光照射手段（図示せず）から測定部（図示せず）にレーザ光を照射すると、受光手段で、測定部（図示せず）内を通過する滑沢剤 L の粒子により散乱した散乱光を受光できるようになっている。

【0228】

受光手段（図示せず）が受光した情報は、制御装置 111 へ送られ、制御装置 111 が、制御装置 111 の記憶部に予め記憶されている、公知の Mie 散乱理論に基づいた濃度分析プログラムにより、測定部（図示せず）内を流れる滑沢剤 L の濃度を算出し、その算出結果を、制御手段 111 の表示部（図示せず）に表示するようになっている。

【0229】

これにより、作業者は、吸引手段 111 の駆動量を制御することで、滑沢剤塗布装置 91 から噴霧される滑沢剤（粉末）L の噴霧量を制御できる。

【0230】

次に、この外部滑沢式打錠機 51 の構成及び動作を、ロータリ型打錠機を中心にして、更に詳しく説明する。

【0231】

図 14 は、図 13 に示す外部滑沢式打錠機 51 のロータリ型打錠機 81 を概略的に示す平面図である。

【0232】

ロータリ型打錠機 81 は、回転テーブル 85 と、複数の上杵 82・・・と、複数の下杵 83・・・とを備える。

【0233】

回転テーブル 85 には、その周囲に沿って、複数の臼 84・・・が形成されている。

【0234】

複数の上杵 82・・・の各々は、回転テーブル 85 に設けられた複数の臼 84・・・の各々に対応するように設けられており、回転テーブル 85 を所定の回転速度で回転させると、組となる臼 84・・・の各々、及び、組となる上杵 82・・・と同期するように所定の回転速度で回転するようになっている。

【0235】

複数の下杵 83・・・の各々は、回転テーブル 85 に設けられた複数の臼 84・・・の各々に対応するように設けられており、回転テーブル 85 を所定の回転速度で回転させると、組となる臼 84・・・の各々と同期するように所定の回転速度で回転するようになっている。

【0236】

尚、86 は、複数の下杵 83・・・の各々の回転運動と上下動を行わせる、下杵用回転カム機構を示している。尚、ロータリ型打錠機 81 には、実際には、複数の上杵 82・・・の各々も、下杵用回転カム機構 86 と同様の、上杵用回転カム機構によって、回転運動と上下動を行うようにされているが、ここでは、図面の理解を容易とするため、上杵用回転カム機構については、図示するのを省略する。

【0237】

ロータリ型打錠機 8 1 は、図 1 4 に示すように、滑沢剤噴霧位置 P 1 で、臼 8 4 . . . の各々の表面（内周面）、上杵 8 2 . . . の各々の表面（下面）、及び、下杵 8 3 . . . の表面（上面）の各々に、滑沢剤 L が均一に塗布されるようになっている。

## 【 0 2 3 8 】

より詳しく説明すると、回転テーブル 8 5 の滑沢剤噴霧位置 P 1 上には、滑沢剤塗布装置 9 1 が固定的に取り付けられており、回転テーブル 8 5 の回転に伴って、滑沢剤塗布装置 9 1 内に収容された臼 8 4 及びこの臼 8 4 内に所定の位置迄挿入されている下杵 8 3 の、臼 8 4 の下杵 8 3 の上面より上の位置の表面（内周面）及び下杵 8 3 の表面（上面）、並びに、回転テーブル 8 5 の回転と同期して回転することで、滑沢剤塗布装置 9 1 内に収容された上杵 8 2 の表面（下面）に、滑沢剤 L が均一に塗布されるようになっている。

## 【 0 2 3 9 】

滑沢剤噴霧位置 P 1 で、滑沢剤塗布装置 9 1 により、表面（内周面）に滑沢剤 L が塗布された臼 8 4、表面（下面）に滑沢剤 L が塗布された上杵 8 2、及び、表面（上面）に滑沢剤 L が塗布された下杵 8 3 は、その後、成形材料充填位置 P 2 に送られ、臼 8 4 の表面（内周面）及びこの臼 8 4 内に所定の位置迄挿入されている下杵 8 3 の表面（上面）により形成される空間に、成形材料 m が充填されるようになっている。

## 【 0 2 4 0 】

より詳しく説明すると、回転テーブル 8 5 の成形材料充填位置 P 2 上には、成形材料充填装置（フィードシュュー） 1 2 1 が固定的に設けられている。

## 【 0 2 4 1 】

成形材料充填装置（フィードシュュー） 1 2 1 には材料切出弁（図示せず）を介して、成形材料 m を貯留する成形材料貯蔵ホッパー（図示せず）が接続されており、材料切出弁（図示せず）を開閉することで、成形材料充填装置（フィードシュュー） 1 2 1 へ、成形材料貯蔵ホッパー（図示せず）内に貯留した成形材料 m の供給と停止が行えるようになっている。

## 【 0 2 4 2 】



材料切出弁（図示せず）を開くことにより、成形材料充填装置（フィードシュー） 1 2 1 に供給された成形材料 m は、成形材料充填装置（フィードシュー） 1 2 1 のジグザグ溝から、臼 8 4 及び臼 8 4 内に所定の位置迄挿入されている下杵 8 3 により形成される空間に、成形材料 m が供給されるようになっている。

## 【 0 2 4 3 】

そして、臼 8 4 及びこの臼 8 4 内に所定の位置迄挿入されている下杵 8 3 により形成される空間に供給された成形材料 m の中、余分な成形材料は、成形材料充填装置（フィードシュー） 1 2 1 の終端部に設けられたスクレーパ 1 2 2 によりすり切りされて除去されるようになっている。

## 【 0 2 4 4 】

以上の工程により、臼 8 4 の表面（内周面）及びこの臼 8 4 内に所定の位置迄挿入されている下杵 8 3 の表面（上面）により形成される空間に供給された成形材料 m が充填された、臼 8 4 及び下杵 8 3、並びに、これらの臼 8 4 及び下杵 8 3 と組となる上杵 8 2 は、その後、予備圧縮位置 P 3 で、組となる上杵 8 2 と下杵 8 3 とにより予備圧縮された後、本圧縮位置 P 4 で、組となる上杵 8 2 と下杵 8 3 とにより圧縮成形され、錠剤 t にされる。

## 【 0 2 4 5 】

臼 8 4 内に製造された錠剤 t は、臼 8 4 が、錠剤取出位置 P 5 に来た時に、臼 8 4 内に挿入されている下杵 8 3 が、臼 8 4 の上端までせり上がり、錠剤取出位置 P 5 に、回転テーブルの上方位置に、固定的に設けられている、錠剤排出アーム 1 3 1 によって、所定の位置に排出されるようになっている。

## 【 0 2 4 6 】

尚、図 1 4 中、P 6 で示される位置は、次の打錠工程に備えて、上杵 8 2 ・ ・ ・ の各々の表面、下杵 8 3 ・ ・ ・ の各々の表面、臼 8 4 ・ ・ ・ の各々の表面をクリーニングする清浄位置を示しており、清浄位置 P 6 には、上杵清浄手段（図示せず）、下杵清浄手段（図示せず）、及び、臼清浄手段（図示せず）が設けられている。

## 【 0 2 4 7 】

次に、この外部滑沢式打錠機 5 1 に用いられている空気脈動波発生装置 6 1 の

構成及び動作について、更に詳しく説明する。

【0248】

図15は、空気脈動波発生装置61を概略的に説明する説明図である。

【0249】

上述したように、この空気脈動波発生装置61は、空気源62と、この空気源62に導管C3を介して接続された脈動空気波変換装置63とを備え、導管C3の途中に、流量制御装置64が設けられた構成になっている。

【0250】

脈動空気波変換装置63は、入力ポート68aと出力ポート68bとの間に弁座68を設けた弁室Rと、弁座68に対して開閉自在に設けられた弁体69と、弁体69を上下に移動させるカム機構66と、カム機構66を収容するケース体70とを備える。

【0251】

弁座68には、出力ポート68bの方向に向かうにつれ先すぼんだ形状を有する貫通孔68hが形成されている。

【0252】

また、弁体69は、弁座68に設けられた貫通孔68hの形状に合わせて、先すぼんだ、概ね円錐体形状にされており、弁座68を気密に塞ぐことができるようになっている。

【0253】

また、弁体69は、軸部69aを備え、軸部69aは、ケース体70に設けられた軸孔70h内に、気密に、且つ、上下方向に移動可能なように収容されている。

【0254】

また、軸部69aの下端には、ローラ69bが回転可能に取り付けられている。

【0255】

カム機構66は、モータ等の駆動手段（図13に示す駆動手段65）により回転可能に設けられた回転カム67を備え、回転カム67には、弁体69の軸部69aの下端に回転可能に設けられたローラ69bが、回転可能に挟持された構造

になっている。

【0256】

また、回転カム67には、凹凸パターンp1、p2が設けられている。

【0257】

より詳しく説明すると、回転カム67は、内側回転カム67aと、外側回転カム67bとを備えており、内側回転カム67aの凹凸パターンp1と外側回転カム67bの凹凸パターンp2とは、ローラ69bの直径かこれよりやや大きい間隔を隔てるようにして、互いに、整列するように設けられている。

【0258】

そして、ローラ69bが、内側回転カム67aと外側回転カム67bとの間に回転可能に挟持されており、回転カム67を回転駆動すると、ローラ69bが、内側回転カム67aの凹凸パターンp1、及び、外側回転カム67bの凹凸パターンp2に従って、正確に、上下動するようにされている。

【0259】

以上により、弁体69が、内側回転カム67aの凹凸パターンp1、及び、外側回転カム67bの凹凸パターンp2に従って、正確に、上下動するので、弁体69が、内側回転カム67aの凹凸パターンp1、及び、外側回転カム67bの凹凸パターンp2に従って、弁座68に設けられた貫通孔68hを開閉するようにされている。

【0260】

入力ポート68aは、導管C3を介して、ブローア等の空気源62に接続されている。

【0261】

尚、この例では、導管C3の途中に、流量制御装置64を設けたものについて説明しているが、流量制御装置64は、本発明にあっては、必ずしも必要な部材ではない。

【0262】

出力ポート68bには、導管C1（より詳しくは、導管C1a）が接続されている。

【 0 2 6 3 】

尚、図 1 5 中、6 8 c は、流量制御ポートを示している。

【 0 2 6 4 】

この流量制御ポート 6 8 c には、出力制御弁 v が設けられている。

【 0 2 6 5 】

この出力制御弁 v は、大気との完全な連通状態から完全に遮断した状態にする迄の間で、流量制御ポート 6 8 c を所望の状態に調整できるようにされている。

【 0 2 6 6 】

尚、出力制御弁 v としては、流量制御ポート 6 8 c の開口率を所望の開口率に調整できるものであれば、特に限定されることはなく、従来公知の種々の開閉弁、例えば、電磁弁等を用いることができる。尚、本発明にあっては、また、流量制御ポート 6 8 c や出力制御弁 v は、必ずしも必要な部材ではない。

【 0 2 6 7 】

次に、この空気脈動波発生装置 6 1 を用いて、導管 C 1（より詳しくは、導管 C 1 a）内に、脈動空気振動波を供給する方法を説明する。

【 0 2 6 8 】

まず、吐出装置（定量フィーダ装置）7 1 の貯留ホッパー（図 1 3 及び図 1 6 に示す貯留ホッパー 7 2）内に収容する滑沢剤の粉末の粒径や粒度や物性等に基づいて、滑沢剤を混和し易い波形の脈動空気振動波を発生することのできる、凹凸パターン p 1、p 2 を有する回転カム 6 7 を選択する。

【 0 2 6 9 】

次に、このようにして選択した回転カム 6 7 を、回転カム 6 7 を回転させる駆動手段（図 1 3 に示す駆動手段 6 5）の回転軸 6 5 a に取り付ける。

【 0 2 7 0 】

次に、流量制御弁装置 6 4 が設けられている場合には、流量制御装置 6 4 を適宜調整する。

【 0 2 7 1 】

また、出力制御弁 v が設けられている場合には、出力制御弁 v を適宜調整する。

。

## 【 0 2 7 2 】

次に、駆動手段（図 1 3 に示す駆動手段 6 5）を駆動して、回転軸 6 5 a を所定の回転速度で回転させて、回転カム 6 7 を所定の回転速度で回転駆動する。

## 【 0 2 7 3 】

次に、空気源 6 2 を駆動して、導管 C 3 内に、概ね定常圧の所定の空気圧及び所定の流量の圧縮空気を供給する。

## 【 0 2 7 4 】

導管 C 3 内に供給された圧縮空気は、流量制御装置 6 4 が設けられている場合には、流量制御装置 6 4 により、所望の空気圧及び流量の圧縮空気に調整された後、弁室 R 内へと供給される。

## 【 0 2 7 5 】

弁室 R 内へ供給された圧縮空気は、ケーシング 7 0 内に設けられている回転カム機構 6 6 によって、脈動空気振動波に変換されて、出力ポート 6 8 b より導管 C 1 内へと排出される。

## 【 0 2 7 6 】

ところで、回転カム 6 7 を所定の回転速度で回転させると、弁体 6 9 が、回転カム 6 7 に設けられた凹凸パターン p 1、p 2 に従って、上下動する。これにより、弁座 6 8 に設けられている貫通孔 6 8 h は、回転カム 6 7 に設けられた凹凸パターン p 1、p 2 に従って、上下動する弁体 6 9 により、例えば、全開、半開、全閉等のように、凹凸パターン p 1、p 2 に従って開閉制御される。

## 【 0 2 7 7 】

これにより、出力ポート 6 8 から導管 C 1 へ、脈動空気振動波が排出される。

## 【 0 2 7 8 】

尚、空気脈動波発生装置 6 1 を用いて発生させる脈動空気振動波は、空気源 6 2 と滑沢剤塗布装置 9 1 とをつなぐ導管 C 1 又は導管 C 3 のいずれかの途中に、脈動空気波変換装置 6 3 の代わりに、導管 C 1 又は導管 C 3 を開閉する電磁弁等の開閉手段を設け、この開閉手段により導波管 4 を開閉することで発生させる、間欠的な空気とは明らかに異なっている。

## 【 0 2 7 9 】

このことを、以下に、より詳しく説明する。

【 0 2 8 0 】

即ち、空気源 6 2 と滑沢剤塗布装置 9 1 とをつなぐ導管 C 1 又は導管 C 3 のいずれかの途中に、電磁弁等の開閉手段を設け、この開閉手段により導管 C 1 又は導管 C 3 を開閉した場合には、単純に、間欠的な空気が導管 C 1 内に送り出されるだけである。

【 0 2 8 1 】

これに対し、空気脈動波発生装置 6 1 を用いた場合には、弁座 6 8 に設けられた貫通孔 6 8 h が、回転カム 6 7 に設けられた凹凸パターン p 1、p 2 に従って上下動する弁体 6 9 により、開閉制御されるので、回転カム 6 7 に設けられた凹凸パターン p 1、p 2 に従った、波形を有する脈動空気振動波を導管 C 1 に送り出すことができる。

【 0 2 8 2 】

また、空気源 6 2 の駆動量の調整、流量制御装置 6 4 が設けられている場合にあつては、流量制御装置 6 4 の調整、出力制御弁 v が設けられている場合にあつては、出力制御弁 v の調整、回転カム 6 7 の回転速度の調整、及び、回転カム 6 7 の交換を、単独又は組み合わせて行うことで、導管 C 1 内に、周波数、振幅、波形等が異なる種々の脈動空気振動波を発生させることができる。

【 0 2 8 3 】

そして、このような調整をすることで、導管 C 1 内に、例えば、所定の周波数（周期）を有し、振幅の山と谷とがともに、正圧の脈動空気振動波や、所定の周波数（周期）を有し、振幅の山が正圧で、振幅の谷が概ね大気圧の正圧の脈動空気振動波を作成することができる。

【 0 2 8 4 】

次に、この外部滑沢式打錠機 5 1 で用いられている吐出装置（定量フィーダ装置）7 1 の構成及び動作について更に詳しく説明する。

【 0 2 8 5 】

図 1 6 は、吐出装置（定量フィーダ装置）7 1 の構成を概略的に示す断面図である。

【0 2 8 6】

この吐出装置（定量フィーダ装置）7 1 は、貯留ホッパー 7 2 と、貯留ホッパー 7 2 の材料排出口 7 2 a の下方に気密に取り付けられた筒状体 7 4 と、筒状体 7 4 の下端を塞ぐように設けられた弾性膜体 7 3 と、貯留ホッパー 7 2 の材料排出口 7 2 a に、弾性膜体 7 3 を介在して接続された分散室 7 5 とを備える。

【0 2 8 7】

貯留ホッパー 7 2 は、滑沢剤（粉末）L を収容するために設けられている。

【0 2 8 8】

図 1 7 は、弾性膜体 7 3 を概略的に示す平面図である。

【0 2 8 9】

弾性膜体 7 3 は、図 1 7 に示すように、概ね中央部に、弾性膜体 7 3 を貫通するように、所定の長さの孔部（スリット）7 3 s が設けられている。

【0 2 9 0】

そして、この例では、弾性膜体 7 3 の上には、常に一定量の滑沢剤 L が貯留されるようになっている。

【0 2 9 1】

このことを、以下に、より詳しく説明する。

【0 2 9 2】

この吐出装置（定量フィーダ装置）7 1 では、上述したように、貯留ホッパー 7 2 の排出口 7 2 a には、気密に筒状体 7 4 が接続されており、弾性膜体 7 3 が、筒状体 7 4 の底面を構成するように設けられている。

【0 2 9 3】

筒状体 7 4 の上方筒状体部 7 4 a には、貯留ホッパー 7 2 の材料排出口 7 2 a を開閉する、材料切出弁 7 7 が設けられている。

【0 2 9 4】

また、この例では、筒状体 7 4 の下方筒状体部 7 4 b は、ポリカーボネート、アクリル樹脂又はガラス等の透明な部材で製されており、この下方部 7 4 b の弾性膜体 7 3 が取り付けられている位置より所定の高さ H の位置に、レベルセンサー 7 6 が設けられている。

## 【0295】

材料切出弁75及びレベルセンサー76の各々は、制御装置（図13に示す制御装置111）に信号線（図示せず）を介して接続されており、材料切出弁75は、レベルセンサー76の検出した信号に基づいて、貯留ホッパー72の材料排出口72aを開閉するようになっている。

## 【0296】

尚、この例では、レベルセンサー76は、発光素子76aと受光素子76bとを備えるものを用いている。

## 【0297】

発光素子76a及び受光素子76bの各々は、支持軸P、Pの各々に高さ調整が可能に取り付けられるようになっている。

## 【0298】

発光素子76aは、例えば、赤色光等の可視光又は赤外線等の光（以下、単に、「光」という。）を照射できるようになっている。

## 【0299】

発光素子76aと受光素子76bとは、筒状体74の下方部74bを挟むように対抗配置されおり、発光素子76aから照射された光は、筒状体74の下方筒状体部74bを通過後、受光素子76bで受光されるようになっている。

## 【0300】

この構成により、この吐出装置（定量フィーダ装置）71では、弾性膜体73上の滑沢剤Lの量が、高さH未満の時には、発光素子76aから照射された光が、受光素子76bで受光されるが、弾性膜体73上の滑沢剤Lの量が、高さHになると、発光素子76aから照射された光が、滑沢剤Lによって遮られるため、弾性膜体73上の滑沢剤Lの高さH、即ち、弾性膜体73上の滑沢剤Lの量、を検出できるようになっている。

## 【0301】

この吐出装置（定量フィーダ装置）71では、制御装置111により、レベルセンサー76の受光素子76bが、発光素子76aから照射された光を受光している時に、材料切出弁77を開き、受光素子76bが、発光素子76aから照射



された光を受光しなくなった時に、材料切出弁 7 7 を開くように制御することで、弾性膜体 7 3 上の滑沢剤 L の量を、常に、弾性膜体 7 3 上から高さ H の量に、維持できるようにしている。

#### 【 0 3 0 2 】

尚、レベルセンサー 7 6 として、発光素子 7 6 a が、赤色光等の可視光を発光するものである場合には、筒状体 7 4 の下方筒状体部 7 4 b は、透光性の高い、透明な材料で製されていることが好ましく、また、筒状体部 7 4 b の内部の滑沢剤 L の量を正確に測定するには、筒状体部 7 4 b の内周壁面に滑沢剤 L が付着し難い材料で製されていることが好ましく、このようなことを考慮した場合には、下方筒状体部 7 4 b は、ポリカーボネートで製されており、且つ、その内周壁面が、鏡面加工されていることが好ましい。

#### 【 0 3 0 3 】

分散室 7 5 は、図 1 6 に示すように、弾性膜体 7 3 を介して、貯留ホッパー 7 2 の材料排出口 7 2 a の下方に気密に接続されている。

#### 【 0 3 0 4 】

そして、分散室 7 5 は、概ね円筒形状の筒状にされており、その下方位置には、脈動空気振動波の導入口 7 5 a が設けられ、且つ、その下方位置には、脈動空気振動波の排出口 7 5 b が設けられている。

#### 【 0 3 0 5 】

この例では、導入口 7 5 a を、分散室 7 5 の内周面に概ね接線方向に設けている。また、排出口 7 5 b も、分散室 7 5 の内周面に概ね接線方向に設けている。更にまた、分散室 7 5 の内周面に設けられた導入口 7 5 a と排出口 7 5 b とは、互いに、対向しない位置に設けられている。

#### 【 0 3 0 6 】

また、導入口 7 5 a には、導管 C 1 a が接続されており、導入口 7 5 a から分散室 7 5 内に、空気脈動波発生装置 6 1 で発生させた脈動空気振動波が供給されるようになっている。

#### 【 0 3 0 7 】

また、排出口 7 5 b には、導管（図 1 3 に示す導管 C 1 b）が接続されており、

導入口 7 5 a から分散室 7 5 内に供給された脈動空気振動波が、導管 C 1 b へ供給されるようになっている。

【 0 3 0 8 】

ところで、この例では、上述したように、分散室 7 5 の下方位置に、導入口 7 5 a を、分散室 7 5 の内周面に概ね接線方向になるように設けている。且つ、分散室 7 5 の上方位置に、排出口 7 5 b を、分散室 7 5 の内周面に概ね接線方向になるように設けている。

【 0 3 0 9 】

この構成により、導入口 7 5 a から分散室 7 5 内に供給された脈動空気振動波は、分散室 7 5 内において、導入口 7 5 a から排出口 7 5 b に向かって、下方から上方に向かう、脈動空気振動波の旋回流になり、排出口 7 5 b から分散室 7 5 外へ排出される。

【 0 3 1 0 】

分散室 7 5 内を旋回する脈動空気振動波は、脈動空気振動波としての性格は失われていない。

【 0 3 1 1 】

次に、この吐出装置（定量フィーダ装置）7 1 の動作について説明する。

【 0 3 1 2 】

この吐出装置（定量フィーダ装置）7 1 を動作させる際には、まず、貯留ホッパー 7 2 内に、滑沢剤 L を収容する。

【 0 3 1 3 】

次いで、制御装置 1 1 1 をオンにする。

【 0 3 1 4 】

すると、レベルセンサー 7 6 の発光素子 7 6 a から、光が照射される。

【 0 3 1 5 】

光が、受光素子 7 6 b で受光されている間は、材料切出弁 7 5 が開いた状態になり、貯留ホッパー 7 2 内に貯留した滑沢剤 L が、筒状体 7 4 内に落下して、弾性膜体 7 3 上に堆積していく。

【 0 3 1 6 】

そして、弾性膜体 73 上に堆積した滑沢剤 L の量が、弾性膜体 73 上から高さ H になった時点で、発光素子 76 a から照射された光が、弾性膜体 73 上に堆積した滑沢剤 L により遮られ、受光素子 76 b が、発光素子 76 a から照射された、赤色光又は赤外線等の光を受光しなくなった時点で、材料切出弁 75 が閉じられる。

【0317】

これにより、弾性膜体 73 上の滑沢剤 L の量が、弾性膜体 73 上から高さ H に維持される。

【0318】

尚、吐出装置（定量フィーダ装置）71 を動作させている間は、レベルセンサー 76 の発光素子 76 a は、常に、オンの状態にされる。

【0319】

これにより、吐出装置（定量フィーダ装置）71 を動作させている間、弾性膜体 73 上の滑沢剤 L の量が、弾性膜体 73 上から高さ H に維持される。

【0320】

次に、空気脈動波発生装置 61 を駆動し、この装置 61 により発生させた、脈動空気振動波を導管 C1 a 内へ供給する。

【0321】

導管 C1 a 内へ供給された、脈動空気振動波は、導管 C1 a 内を移動して、分散室 75 に設けられた導入口 75 a から分散室 75 内に供給される。

【0322】

図 18 は、吐出装置（定量フィーダ装置）71 を構成する弾性膜体 73 の動作を説明する説明図である。

【0323】

上述したように、分散室 75 内を旋回する脈動空気振動波は、脈動空気振動波としての性格は失われていない。従って、この脈動空気振動波の性質により、脈動空気振動波の振幅が山になっているときには、分散室 75 内の圧力が高くなるので、例えば、図 18 (a) に示すように、弾性膜体 73 が弾性変形し、その中央部が、上方向に湾曲する。

## 【0324】

このとき、孔部（スリット）73sは、図18（a）に示すように、上側が開いたV字形状になり、V字形状に変形した孔部（スリット）73s内に、筒状体74内の弾性膜体73上の滑沢剤Lの一部が落下する。

## 【0325】

次いで、分散室75内に送り込まれる、脈動空気振動波が山から谷へ移行し、分散室75内の圧力が低くなってくると、例えば、図18（b）に示すように、弾性変形し、上方に湾曲していた弾性膜体73が、その復元力により、元の状態に戻ってくる。

## 【0326】

この時、上側が開いた、V字形状になっていた孔部（スリット）73sも元の閉じた状態に戻ろうとするため、孔部（スリット）73sが、上側が開いた、V字形状になった際に、この孔部（スリット）73s内に落下した、滑沢剤Lが、孔部（スリット）73s内に挟み込まれた状態になる。

## 【0327】

次いで、分散室75内に送り込まれる、脈動空気振動波が谷側へ移行し、分散室75内の圧力が更に低くなってくると、元の状態に戻っていた、弾性体膜73が、その復元力により、及び／又は、分散室75内の圧力が低下するのに対応して、弾性変形し、例えば、図18（c）に示すように、その中央部が、下方向に湾曲する。

## 【0328】

このとき、孔部（スリット）73sは、図18（c）に示すように、下側が開いたV字形状になり、V字形状に変形した孔部（スリット）73s内に挟み込まれていた滑沢剤Lが、分散室75内へと落下し、分散室75内を旋回している空気脈動振動波に混和し、分散し、排出口75bから導管C1bへと送り出される。

。

## 【0329】

以上の動作は、吐出装置（定量フィーダ装置）71を動かしている間、繰り返して行われる。

## 【0330】

また、図18(a)～図18(c)に示した弾性膜体73の振動によって、孔部(スリット)73sから分散室75へ、滑沢剤Lが排出されることで、弾性膜体73上の滑沢剤Lの量が減少し、弾性膜体73上の滑沢剤Lの量が、弾性膜体73上のレベルセンサー76が設けられている高さHより少なくなると、レベルセンサー76の受光素子76bが、発光素子76aから照射される光を受光する。

## 【0331】

この例では、上述したように、制御装置111が、受光素子76bが、発光素子76aから照射される光を受光すると、その光を受光しなくなる迄、材料切出弁77を開くようにしている。これにより、吐出装置(定量フィード装置)71が動作している間、弾性膜体73上には常に一定量の滑沢剤Lが存在することになるので、弾性膜体73上に存在する滑沢剤Lの量が変動することが原因して、弾性膜体73の孔部(スリット)73sから分散室75に排出される滑沢剤Lの量が変動するという現象が生じない。

## 【0332】

更に、図18(a)～図18(c)に示した弾性膜体73の振動は、分散室75内へ供給される、脈動空気振動波の周波数、周期、振幅及び波形に依存するため、脈動空気振動波を一定にすれば、常に、一定量の空気に、一定の割合の滑沢剤Lを、正確に混和することができる。

## 【0333】

また、脈動空気振動波を一定にした場合にあっては、弾性膜体73に設ける孔部(スリット)73sの大きさ(長さ)を変えれば、一定量の空気に対して混和、分散させる滑沢剤Lの量を変えることができる。

## 【0334】

また、弾性膜体73に設ける孔部(スリット)73sの大きさ(長さ)を変えない場合にあっては、脈動空気振動波の周波数、周期、振幅及び波形の少なくとも一つを変えれば、一定量の空気に対して混和、分散させる滑沢剤Lの量を変えることができる。

## 【0335】

この吐出装置（定量フィーダ装置）71では、脈動空気振動波の周波数、周期、振幅及び波形に応じて、弾性膜体73の振動が定まることを利用しているので、脈動空気振動波の周波数、周期、振幅及び波形を一定に制御するだけで、導管C1b内に、常に一定量の滑沢剤Lを空気に分散させた状態で、送り出すことができる。

## 【0336】

更に、この吐出装置（定量フィーダ装置）71では、分散室75内において、上述したように、脈動空気振動波を、導入口75aから排出口75bに向かう、下方から上方に向かう旋回流にしているので、分散室75内に落下した滑沢剤Lがこの旋回流となっている脈動空気振動波に巻き込まれ、滑沢剤Lの粒子の中、大粒なものは、所望の粒径になる迄砕かれてから、導管C1b内へと送り出されることになる。

## 【0337】

このことを、以下に、より詳しく説明する。

## 【0338】

即ち、この吐出装置（定量フィーダ装置）71では、上述したように、脈動空気振動波を、導入口75aから排出口75bに向かう、下方から上方に向かう旋回流にしているので、分散室75は、サイクロンと同様の、分粒機能を有している。これにより、分散室75内に落下した滑沢剤L中に、たとえ、大粒な粒子は、分散室75内の下方の位置を旋回し続けることとなるため、排出口75bから導管C1b内へ送り出されることはない。

## 【0339】

また、大粒な粒子は、分散室75内の下方の位置を旋回し続けている間に、脈動空気振動波により、所定の粒径に砕かれると、この砕かれた粒子は、導入口75aから排出口75bに向かう、下方から上方に向かう旋回流にされた脈動空気振動波の気流に乗って、排出口75bから排出口75bに接続されている導管（図13に示す導管C1b）内へ送り出されることになる。

## 【0340】

従って、この吐出装置（定量フィーダ装置）71を用いて、脈動空気振動波に、滑沢剤Lを混和し、分散させた場合には、滑沢剤塗布装置（図13に示す滑沢剤塗布装置91）へ、常に、一定量の且つ一定粒径の滑沢剤Lが供給される。この結果、滑沢剤塗布装置（図13に示す滑沢剤塗布装置91）から、上杵82・・・・の各々、下杵83・・・・の各々及び臼84・・・・の各々に、ムラ無く且つ大粒の滑沢剤Lが塗布されるようなこと無く、滑沢剤Lが均一に塗布されることになる。

## 【0341】

また、分散室75内に供給された滑沢剤L中に、たとえ、大粒の滑沢剤Lが含まれていたとしても、その殆どが、分散室75内を旋回している脈動空気振動波によって、所定の粒径に砕かれて、滑沢剤塗布装置91に供給されるため、分散室75内に、大粒の滑沢剤Lが堆積することが殆どない。

## 【0342】

これにより、この外部滑沢式打錠機51を用いて、錠剤tを連続打錠すれば、錠剤tを打錠している間に、分散室75内に大粒の滑沢剤Lが堆積するといったようなことが原因して、分散室75を清掃するために、打錠作業を一時中断することもない。

## 【0343】

尚、図16中、78で示す部材装置は、貯蔵ホッパー72内に貯留されている滑沢剤Lの残量を検出するために設けられている、滑沢剤残量検出センサーを示している。この滑沢剤残量検出センサー78は、赤色光等の可視光又は赤外線等の光を照射する発光素子78aと、発光素子78aから照射された光を受光する受光素子78bとを備える。発光素子78a及び受光素子78bは、貯蔵ホッパー72の材料排出口72aの上方の所定の位置に、対向配置されている。

## 【0344】

この滑沢剤残量検出センサー78は、信号線（図示せず）を介して、制御装置（図13に示す制御装置111）に接続されている。

## 【0345】

そして、この滑沢剤残量検出センサー78の発光素子78aは、吐出装置（定

量フィード装置) 71 を動作している間は、常に、オンの状態にされている。

【0346】

貯蔵ホッパー 72 内に、十分量の滑沢剤 L が貯留されている場合には、発光素子 78 a から照射される光は、滑沢剤 L によって遮られるため、受光素子 78 b は、発光素子 78 a から照射される、赤色光又は赤外線等の光を受光しない。

【0347】

一方、貯蔵ホッパー 72 内に貯留されている、滑沢剤 L の量が少なくなって、滑沢剤 L の量が、貯蔵ホッパー 72 に設けられている、発光素子 78 a 及び受光素子 78 b が設けられている位置より少なくなると、発光素子 78 a から照射された光が、受光素子 78 b で受光されるようになる。

【0348】

この例では、制御装置 111 より、滑沢剤残量検出センサー 78 の受光素子 78 b が、発光素子 78 a から照射された光を受光ようになった時点で、制御装置 111 の表示手段 (図示せず) に、貯蔵ホッパー 72 内の滑沢剤 L の量が少なくなっていることを表示して、作業者に、貯蔵ホッパー 72 へ滑沢剤 L の補給を促すようにしてある。

【0349】

尚、作業者に、貯蔵ホッパー 72 へ滑沢剤 L の補給を促す方法は、制御装置 111 の表示手段 (図示せず) に表示することに限定されることはなく、警報ランプが点灯したり、警報ブザーが鳴動するようにしてもよいことは、言うまでもない。また、この例では、単に、好ましい例を例示したに過ぎず、滑沢剤残量検出センサー 78 は、必ずしも必要な部材装置ではない。

【0350】

また、図 16 中、79 で示す部材装置は、貯蔵ホッパー 72 から筒状体 74 内へ排出される滑沢剤 L の状態を観察する観察装置である。

【0351】

この観察装置 79 は、信号線 (図示せず) を介して、制御装置 (図 13 に示す制御装置 111) に接続されている。

【0352】



この観察装置 79 は、ストロボ手段 78 a と、液晶カメラ等の固体撮像装置のような撮像手段 79 b とを備える。

#### 【0353】

この例では、制御装置 111 は、定期的又は必要時に、ストロボ手段 79 a を点灯して、撮像手段 79 b により、貯蔵ホッパー 72 から筒状体 74 内へ排出される滑沢剤 L の状態を撮像する。撮像手段 79 b が撮像した画像情報は、制御装置 111 の画像メモリー上に、一時、展開されて記憶され、制御装置 111 の演算処理部で、制御装置 111 の記憶手段に予め格納されている、所定の画像解析プログラムによって、画像解析が行われ、貯蔵ホッパー 72 から筒状体 74 内へ滑沢剤 L がスムーズに排出されていない場合には、制御装置 111 の表示手段（図示せず）に、貯蔵ホッパー 72 から滑沢剤 L がスムーズに排出されていないことを表示して、作業者に、知らせるようになっている。

#### 【0354】

尚、この例では、観察装置 79 として、ストロボ手段 79 a と、撮像手段 79 b とを備えるものを説明したが、これは、単に例示であって、観察装置 79 として、例えば、レーザ光線を照射するレーザ光照射手段と、レーザ光照射手段から照射され、貯蔵ホッパー 72 から筒状体 74 へ落下中の滑沢剤 L の粒子により散乱した散乱光を受光する受光手段とを備え、公知の Mie 散乱理論に基づいて、貯蔵ホッパー 72 から筒状体 74 内へ排出される滑沢剤 L の状態を観察するような観察装置であってもよい。また、この例では、単に、好ましい例を例示したに過ぎず、観察装置 79 は、必ずしも必要な部材装置ではない。

#### 【0355】

また、図 16 中、80 で示す部材装置は、分散室 75 内の滑沢剤 L の状態を観察する観察装置である。

#### 【0356】

この観察装置 80 も、信号線（図示せず）を介して、制御装置（図 13 に示す制御装置 111）に接続されている。

#### 【0357】

尚、この例では、観察装置 80 として、レーザ光線を照射するレーザ光照射手

段と、このレーザ光照射手段から所定の間隔を離して設けられた受光手段とが、一体として内蔵された、プローブ型の光散乱式観察装置を用いている。

#### 【0358】

そして、このプローブ型の観察装置 8 0 を分散室 7 5 内に差し込むことにより、により、レーザ光照射手段から照射され、レーザ光照射手段と受光手段との間を通過する滑沢剤 L の粒子により散乱した散乱光を受光手段で受光し、受光手段が受光した情報を、制御手段 1 1 1 の記憶部に設けられた、公知の M i e 散乱理論に基づく処理プログラムにより、分散室 7 5 内の滑沢剤 L の状態を分析し、分散室 7 5 内の滑沢剤 L の状態に異常が発生した場合には、制御装置 1 1 1 の表示手段（図示せず）に、分散室 7 5 内の滑沢剤 L の状態に異常が発生したことを表示して、作業者に注意を促すようになっている。

#### 【0359】

次に、この外部滑沢式打錠機 5 1 で用いられている滑沢剤塗布装置 9 1 の構成及び動作について更に詳しく説明する。

#### 【0360】

図 1 9 は、滑沢剤塗布装置 9 1 の構成を概略的に示す平面図である。

#### 【0361】

この滑沢剤塗布装置 9 1 は、下杵用塗布装置部 9 2 と、上杵用塗布装置部 9 3 とを備えており、いずれも、ロータリ型打錠機（図 1 3 に示すロータリ型打錠機 8 1）の回転テーブル 8 5 の上面に所定の位置に固定的に設けられている。

#### 【0362】

尚、図 1 9 中、9 4 で示す部材は、滑沢剤塗布装置 9 1 を所定の位置に固定する固定台を示している。

#### 【0363】

図 2 0 は、図 1 9 に示す滑沢剤塗布装置 9 1 の上杵用塗布装置部 9 3 を、回転テーブル 8 5 の外周側から中心方向に見た状態を概略的に示す外観斜視図である。

#### 【0364】

また、図 2 1 は、図 1 9 中、I - I 線に従う概略的な断面図である。また、図

22は、図19中、II-II線に従う概略的な断面図である。

【0365】

この例では、上杵用塗布装置部93は、下杵用塗布装置部92に対して、回転テーブル85の回転方向の前方（上流側）に位置している。

【0366】

そして、回転テーブル85が、滑沢剤塗布装置91の下方を、その上面S85を、滑沢剤塗布装置91の下杵用塗布装置部92の下面S92b、及び、上杵用塗布装置部93の下面S93bに摺動させて回転するようになっている。

【0367】

下杵用塗布装置部92の上面S92aには、上杵82・・・の回転軌道に沿って、上杵82・・・の各々の通路となるガイド溝g1が形成されており、回転テーブル85の回転と同期するように回転している複数の上杵82・・・の各々が、順次、ガイド溝g1内を通過するようになっている。尚、下杵用塗布装置部92の上面S92aの位置が、回転テーブル85の回転と同期するように回転している複数の上杵82・・・の各々の下面より低い位置になる場合にあっては、このようなガイド溝g1は必要がない。

【0368】

また、下杵用塗布装置部92は、回転テーブル85の周方向に設けられ、回転テーブル85の回転によって、下杵用塗布装置部92の下方に順次送られてくる、複数の臼85・・・の各々を上方より塞ぐように設けられている。

【0369】

尚、下杵用塗布装置部92の下面S92bは、回転テーブル85が、スムーズに摺動できるようにするために、滑らかな表面に加工されている。

【0370】

また、図19及び図21中、e1で示す部材は、滑沢剤導入管を示しており、この滑沢剤導入管e1には、導管（図13に示す導管C1b）が接続されている。

【0371】

導管C1bを介して、滑沢剤導入管e1から、下杵用塗布装置部92に供給され

た、脈動空気振動波に分散して送られてきた滑沢剤（粉末）Lは、貫通路h1を  
通って、下杵用塗布装置部92の下面S92b側に設けられた排出口e2より放  
出されるようにされている。排出口e2より放出された、脈動空気振動波に分散  
して送られてきた滑沢剤（粉末）Lは、回転テーブル85の回転により、下杵用  
塗布装置部92の下方位置に送り込まれてくる、臼84・・・、及び、これらの  
臼84・・・の各々内に所定の位置迄挿入されている下杵83・・・の各々に、  
順次、吹き付けられるようになっている。

## 【0372】

より詳しく説明すると、排出口e2は、下杵用塗布装置部92の下方に位置す  
る臼84内に所定の位置迄挿入されている下杵83の上面に概ね垂直方向に向い  
ている。この排出口e2の向きにより、下杵用塗布装置部92の排出口e2より  
放出された、脈動空気振動波に分散して送られてきた滑沢剤（粉末）Lは、回転  
テーブル85の回転により、下杵用塗布装置部92の下方位置に送り込まれてき  
た、臼84内に所定の位置迄挿入されている下杵83の上面に対して概ね垂直方  
向に吹き付けられるようになっており、これにより、下杵83の上面、及び、臼  
84の内周面の下杵83の上面より上の部分に、滑沢剤（粉末）Lが塗布される  
ようになっている。

## 【0373】

また、下杵用塗布装置部92の下面S92bには、排出口e2の位置から上杵  
用塗布装置部93の方向に、下面S92bに沿うように、長溝c1が形成されて  
いる。

## 【0374】

尚、重力の関係で、下杵83の上面S83には、滑沢剤（粉末）Lが余分に付  
着しがちである。

## 【0375】

しかしながら、仮に、下杵83の上面S83に、余分に滑沢剤（粉末）Lが付  
着しても、排出口e2より、滑沢剤（粉末）Lとともに吹き出される脈動空気振  
動波が山の時に、そのような、下杵83の上面に、余分に付着している滑沢剤（  
粉末）Lが吹き飛ばされるので、下杵83の上面S83には、滑沢剤（粉末）L

が余分に付着することがない。

【0 3 7 6】

また、臼 8 4 の内周面 S 8 4 には、下杵 8 3 の上面から吹き飛ばされた滑沢剤（粉末）L が付着するので、臼 8 4 の内周面の下杵 8 3 の上面より上方の部分にも、滑沢剤（粉末）L が万遍なく付着する。

【0 3 7 7】

一方、上杵用塗布装置部 9 3 は、その下面 S 9 3 b に、回転テーブル 8 5 に設けられている複数の臼 8 4 . . . の回転軌道に沿って、長溝 c 2 が、下面 S 9 3 b に沿って形成されている。

【0 3 7 8】

この長溝 c 2 は、下杵用塗布装置部 9 2 の下面 S 9 2 b に設けられている長溝 c 1 に接続されている。

【0 3 7 9】

また、上杵用塗布装置部 9 3 の長溝 c 2 の上方には、上杵 8 2 . . . の回転軌道に沿って、回転運動をする上杵 8 2 . . . の各々を順次収容する、上杵収容溝 g 2 が形成されており、回転テーブル 8 5 と同期して回転している複数の上杵 8 2 . . . の各々が、上杵収容溝 g 2 内を、順次、通過するようになっている。

【0 3 8 0】

更に、上杵収容溝 g 2 の底面の中央には、上杵 8 2 . . . の回転軌道に沿うように、上杵収容溝 g 2 の底面を貫通するように、スリット 9 3 s が形成されている。

【0 3 8 1】

また、上杵収容溝 g 2 の上方には、吸引ヘッド 9 5 が設けられている。この吸引ヘッド 9 5 には、図 1 3 に示す吸引手段 1 0 1 に接続された導管 C 2 が接続されている。

【0 3 8 2】

また、この吸引ヘッド 9 5 の吸引口 9 5 h は、上杵収容溝 g 2 の始端 e s から終端 e e に至るまで、上杵収容溝 g 2 に沿うように設けられている。

【0 3 8 3】

この吸引ヘッド 95 の吸引口 95 h の形状により、吸引手段（図 13 に示す、吸引手段 101）を駆動すると、上杵用塗布装置部 93 の上杵収容溝 g2 の上方に、スリット 93 s の始端 e s から終端 e e 迄の間に、万遍なく、スリット 93 s から吸引口 95 h に向かう気流（負圧雰囲気気の流れ）が発生するようになっている。

## 【0384】

また、下杵用塗布装置部 92 の下面 S92 b に形成された長溝 c1 と、回転テーブル 85 の表面 S85 とにより形成される空間には、下杵用塗布装置部 92 から上杵塗布装置部 93 の長溝 c2 に向かう気流が発生する。

## 【0385】

また、上杵塗布装置部 93 の長溝 c2 と、回転テーブル 85 の表面 S85 とにより形成される空間には、長溝 c1 の終端と、スリット 93 s の始端 e s から終端 e e 迄との間に、万遍なく、長溝 c1 の終端からスリット 93 s 方向に向かう気流（負圧雰囲気気の流れ）が発生する。

## 【0386】

これにより、回転テーブル 85 の回転によって、滑沢剤塗布装置 91 の下方位置に送り込まれてきた臼 84 の表面（内周面）、及び、この臼 84 内に所定の位置迄挿入されている下杵 83 の表面（上面）に、脈動空気振動波とともに吹き付けられた滑沢剤（粉末）L の中、余分な滑沢剤（粉末）L は、吸引手段 103 を駆動することにより、長溝 c1 と、回転テーブル 85 の表面 S85 とにより形成される空間内に、下杵用塗布装置部 92 から上杵塗布装置部 93 の長溝 c2 に向かう気流（負圧雰囲気気の流れ）により、又は、この気流（負圧雰囲気気の流れ）と脈動空気振動波との協働により、上杵塗布装置部 93 の長溝 c2 内へと移動して、スリット 93 s の始端 e s から終端 e e 迄との間から、万遍なく、吸引口 95 h 方向へ移動する。

## 【0387】

このスリット 93 s の上方を吸引口 95 h 内へと移動する気流（負圧雰囲気気の流れ）は、実質的には、層流となっているのが望ましく、これを実現するために、スリット 93 s 上に、上杵用塗布装置部 93 の上杵収容溝 g2 内を通過する、

上杵 8 2 . . . の各々の表面（下面）に当たらないように、井桁状にした整流板部材を設けてもよい。

【 0 3 8 8 】

以上の構成により、上杵用塗布装置部 9 3 の上杵收容溝 g 2 内を通過する、上杵 8 2 . . . の各々の表面（下面）には、上杵 8 2 . . . の各々が、スリット 9 3 s の始端 e s から終端 e e 迄移動する間に、実質的に層流とされた気流（負圧雰囲気気の流れ）下で、滑沢剤（粉末）L が、時間をかけて衝突し続けることにより、重力との関係で、滑沢剤（粉末）L が付着し難かった、上杵 8 2 . . . の各々の表面（下面）に、順次、滑沢剤（粉末）L を付着させることができる。

【 0 3 8 9 】

更に、上杵 8 2 . . . の各々の表面（下面）方向に、実質的に層流とされた気流（負圧雰囲気気の流れ）下で、供給されてくる滑沢剤（粉末）L 中の余分なものや、

上杵 8 2 . . . の各々の表面上に余分に付着した滑沢剤（粉末）L は、この実質的に層流とされた気流（負圧雰囲気気の流れ）によって、吸引口 9 5 h 内へと排出される結果、上杵 8 2 . . . の各々の表面（下面）にも、滑沢剤（粉末）L が、過不足なく、均一に塗布される。

【 0 3 9 0 】

尚、図 1 9 及び図 2 1 中、e 3 で示す部材は、導管（図 1 3 に示す導管 C 2）を接続する接続口を示している。

【 0 3 9 1 】

また、図 1 9 及び図 2 1 中、h 2 で示す部分は、下杵用滑沢剤塗布装置 9 2 の下面 S 9 2 b に、回転テーブル 8 5 の外周側から中心方向に向かって設けられた、長尺な吸引口を示しており、また、e 4 は、吸引口 h 2 に吸引手段（図示せず）に接続された導管（図示せず）を接続する接続口を示している。

【 0 3 9 2 】

この吸引口 h 2 は、下杵用滑沢剤塗布装置 9 2 の排出口 e 2 から、滑沢剤（粉末）L が塗布された臼 8 4 の内周面 S 8 4 及び下杵 8 3 の上面 S 8 3 から余分な滑沢剤（粉末）L を取り除くため、及び、回転テーブル 8 5 の臼 8 4 の周囲に付

着している不要な滑沢剤（粉末）Lを取り除くために設けられている。

【0393】

尚、この例では、下杵用滑沢剤塗布装置92として、吸引口h2を有するものを説明したが、外部滑沢式打錠機51にとっては、吸引口h2は、必ずしも必須の構成ではない。

【0394】

次に、この滑沢剤塗布装置91を用いて、上杵82・・・の各々の表面（下面）、下杵83・・・の各々の表面（上面）及び臼84・・・の各々の表面（内周面）に、滑沢剤（粉末）Lを塗布する工程について説明する。

【0395】

まず、制御装置111をオンにする。

【0396】

また、ロータリ型打錠機81の主電源をオンにし、空気脈動波発生装置61の主電源をオンにする。

【0397】

そして、空気脈動波発生装置61の空気脈動波変換装置63の駆動手段65の回転軸65aに、用いる滑沢剤（粉末）の、物理的・化学的な性状に基づいて、用いる滑沢剤（粉末）が混和し、分散し易い、脈動空気振動波を発生するのに適した凹凸パターンp1、p2を有する回転カム67を取り付ける。

【0398】

また、成形材料充填装置（フィードシュー）121の成形材料貯蔵ホッパー（図示せず）内に、成形材料として、上述により製造した造粒物を収容する。

【0399】

また、吐出装置（定量フィーダ装置）71の貯蔵ホッパー72内に、滑沢剤（粉末）Lを収容する。

【0400】

次に、吐出装置（定量フィーダ装置）71のレベルセンサー76をオンにし、材料切出弁75を駆動可能状態にする。

【0401】



レベルセンサー 7 6 がオンになると、材料切出弁 7 5 が開き、貯蔵ホッパー 7 2 から筒状体 7 4 内へ、滑沢剤（粉末）L の排出が行われる。

【 0 4 0 2 】

そして、筒状体 7 4 内の滑沢剤（粉末）L の量が、吐出装置（定量フィーダ装置）7 1 の筒状体 7 4 の弾性膜体 7 3 から高さ H になると、材料切出弁 7 5 が閉じた状態になり、貯蔵ホッパー 7 2 から筒状体 7 4 内へ、滑沢剤（粉末）L の排出が停止する。

【 0 4 0 3 】

次に、吸引手段 1 0 1 を駆動するとともに、ロータリ型打錠機 8 1 を駆動する。

【 0 4 0 4 】

これにより、ロータリ型打錠機 8 1 の複数の上杵 8 2 . . . 、下杵 8 3 . . . 、及び、回転テーブル 8 5 が、同期して、所定の回転速度で回転する。

【 0 4 0 5 】

また、空気脈動波発生装置 6 1 の空気源 6 2 を駆動するとともに、駆動手段 6 5 を駆動して、回転カム 6 7 を所定の回転速度で回転させる。

【 0 4 0 6 】

尚、この時、流量制御装置 6 4 が設けられている場合にあっては、流量制御装置 6 4 を適当に調整する。

【 0 4 0 7 】

また、出力制御弁 v が設けられている場合にあっては、流量制御装置 6 4 を適当に調整する。

【 0 4 0 8 】

また、制御手段 1 1 1 を用いて、駆動手段 6 5 を駆動して、回転カム 6 7 が所定の回転速度で回転するように調整する。

【 0 4 0 9 】

また、必要により、空気源 6 2 の駆動量も調整する。

【 0 4 1 0 】

以上により、導管 C 1 b 内へ、所望の脈動空気振動波が送り出される。

導管 C 1 b 内に送り出された、脈動空気振動波は、その後、分散室 7 5 の導入口 7 5 a から分散室 7 5 内に入り、分散室 7 5 内で、導入口 7 5 a から排出口 7 5 b に向かう、脈動空気振動波の旋回流になる。

【 0 4 1 1 】

これにより、弾性膜体 7 3 が、脈動空気振動波の周期、周波数、振幅、波形に従って振動し、弾性膜体 7 3 の孔部（スリット） 7 3 s が開閉し、分散室 7 5 内に、筒状体 7 4 内の弾性膜体 7 3 上にある滑沢剤（粉末） L が落下する。

【 0 4 1 2 】

このようにして、分散室 7 5 内に落下した滑沢剤（粉末） L は、分散室内を旋回している、巻き込まれ、この脈動空気振動波に混和し、分散する。

【 0 4 1 3 】

脈動空気振動波に混和し、分散した滑沢剤（粉末） L は、分散室 7 5 の排出口 7 5 b から導管 C 1 b に送り出される。

【 0 4 1 4 】

導管 C 1 b 内に送り出された、滑沢剤導入管 e 1 から、下杵用塗布装置部 9 2 に送り込まれる。

【 0 4 1 5 】

滑沢剤導入管 e 1 から下杵用塗布装置部 9 2 に送り込まれ、回転テーブル 8 5 の回転によって、滑沢剤塗布装置 9 1 の下方に送り込まれてきた、臼 8 4、及び、この臼 8 4 内に所定の位置迄挿入されている下杵 8 3 に対して、下杵用塗布装置部 9 2 の排出口 e 2 から、滑沢剤（粉末） L が、脈動空気振動波とともに吹き付けられる。

【 0 4 1 6 】

滑沢剤塗布装置 9 1 の下方に送り込まれてきた、臼 8 4、及び、この臼 8 4 内に所定の位置迄挿入されている下杵 8 3 に対して、脈動空気振動波とともに吹き付けられた、滑沢剤（粉末） L の中、余分なものは、吸引手段（図 1 3 に示す、吸引手段 1 0 1）を駆動することにより、長溝 c 1 と、回転テーブル 8 5 の表面 S 8 5 とにより形成される空間内に、下杵用塗布装置部 9 2 から上杵塗布装置部 9 3 の長溝 c 2 に向かう気流（負圧雰囲気気の流れ）により、又は、この気流（負圧

雰囲気（気流）と脈動空気振動波との協働により、上杵塗布装置部 9 3 の長溝 c 2 内へと移動して、スリット 9 3 s の始端 e s から終端 e e 迄との間から、万遍なく、吸引口 9 5 h 方向へ移動する。

## 【0 4 1 7】

そして、上杵用塗布装置部 9 3 の上杵収容溝 g 2 内を通過する、上杵 8 2 . . . の各々の表面（下面）に、上杵 8 2 . . . の各々が、スリット 9 3 s の始端 e s から終端 e e 迄移動する間に、実質的に層流とされた気流（負圧雰囲気（気流））下で、滑沢剤（粉末）L が、時間をかけて衝突し続けることにより、重力との関係で、滑沢剤（粉末）L が付着し難い、上杵 8 2 . . . の各々の表面（下面）に、順次、滑沢剤（粉末）L を付着する。

## 【0 4 1 8】

更に、上杵 8 2 . . . の各々の表面（下面）方向に、実質的に層流とされた気流（負圧雰囲気（気流））下で、供給されてくる滑沢剤（粉末）L 中の余分なものや、上杵 8 2 . . . の各々の表面上に余分に付着した滑沢剤（粉末）L は、この実質的に層流とされた気流（負圧雰囲気（気流））によって、吸引口 9 5 h 内へと排出されるため、上杵 8 2 . . . の各々の表面（下面）にも、滑沢剤（粉末）L が、過不足なく、均一に塗布される。

## 【0 4 1 9】

次に、成形材料充填装置（フィードシュュー）1 2 1 から、滑沢剤（粉末）L が、表面（内周面）に均一に塗布された臼 8 4 . . . の各々と、これらの臼 8 4 . . . の各々内に所定の位置迄挿入され、表面（上面）に、滑沢剤（粉末）L が均一に塗布された下杵 8 3 . . . の各々により形成される各々の空間内に、貯蔵ホッパー（図示せず）内に貯留した造粒物を順次充填する。

## 【0 4 2 0】

次に、臼 8 4 及びこの臼 8 4 内に所定の位置迄挿入されている下杵 8 3 により形成される空間に供給された成形材料 m の中、余分な成形材料は、成形材料充填装置（フィードシュュー）1 2 1 の終端部に設けられたスクレーパ 1 2 2 によりすり切りされて除去される。

## 【0 4 2 1】

以上の工程により、臼 8 4 の表面（内周面）及びこの臼 8 4 内に所定の位置迄挿入されている下杵 8 3 の表面（上面）により形成される空間に供給された成形材料 m は、その後、予備圧縮位置 P 3 で、組となる、表面（下面）に均一に滑沢剤（粉末）L が塗布された上杵 8 2 と、表面（上面）に均一に滑沢剤（粉末）L が塗布された下杵 8 3 とにより予備圧縮された後、本圧縮位置 P 4 で、更に、圧縮成形され、錠剤 t にされ、錠剤取出位置 P 5 において、錠剤排出アーム 1 3 1 によって、所定の位置に排出される。

#### 【0 4 2 2】

尚、この例では、錠剤取出位置 P 5 において、錠剤 t を排出した、複数の上杵 8 2 . . . の各々、複数の下杵 8 3 . . . の各々、及び、複数の臼 8 4 . . . の各々は、順次、清浄位置 P 6 に送られ、清浄位置 P 6 に設けられている、上杵清浄手段（図示せず）、下杵清浄手段（図示せず）及び臼清浄手段（図示せず）の各々により、残余の滑沢剤（粉末）L 及び／又は成形材料（この例では、造粒物）m が完全に除去され、次の打錠工程に備えるようになっている。

#### 【0 4 2 3】

この外部滑沢式打錠機 5 1 では、上述したように、重力との関係で、滑沢剤（粉末）L が余分に付着し易い下杵 8 3 . . . の各々の表面（上面）には、脈動空気振動波に混和し、分散させた滑沢剤（粉末）L を、短時間で、脈動空気振動波とともに吹き付けるようにし、脈動空気振動波を利用して、臼 8 4 . . . の各々の表面（内周面）に、滑沢剤（粉末）L を、短時間で付着させるようにし、更に、余分な滑沢剤（粉末）L を吸引除去することで、下杵 8 3 . . . の各々の表面（上面）及び臼 8 4 . . . の各々の表面（内周面）に、滑沢剤（粉末）L を、均一に塗布するようにしている。

#### 【0 4 2 4】

且つ、重力との関係で、滑沢剤（粉末）L が付着し難い、上杵 8 2 . . . の表面（下面）には、下杵 8 3 . . . の各々の表面（上面）や臼 8 4 . . . の各々の表面（内周面）への滑沢剤（粉末）L の塗布方法とは異なる塗布方法、即ち、上杵用塗布装置部 9 3 で、上杵収容溝 g 2 内を通過する、上杵 8 2 . . . の各々の表面（下面）に、上杵 8 2 . . . の各々が、スリット 9 3 s の始端 e s から終端

e e迄移動する間に、実質的に層流とされた気流（負圧雰囲気下の気流）で、滑沢剤（粉末）Lを、時間をかけて均一に付着させている。

## 【0 4 2 5】

即ち、この外部滑沢式打錠機51では、下杵83・・・の各々の表面（上面）、及び、臼84・・・の各々の表面（内周面）への滑沢剤（粉末）Lの塗布が、滑沢剤（粉末）Lが混和された正圧の脈動空気振動波を吹き付けるという、正圧雰囲気下、乱流下、且つ、短時間で行われるのに対し、上杵82・・・の各々の表面（下面）への滑沢剤（粉末）Lの塗布は、滑沢剤（粉末）Lを、負圧雰囲気下、実質的に層流下、且つ、時間をかけて行うという、下杵83・・・の各々の表面（上面）、臼84・・・の各々の表面（内周面）、及び、上杵82・・・の各々の表面（下面）の各々に、最適な方法で滑沢剤（粉末）Lを塗布するようにしている。

## 【0 4 2 6】

これにより、上杵82・・・の各々の表面（下面）、下杵83・・・の各々の表面（上面）、及び、臼84・・・の各々の表面（内周面）のいずれにも、滑沢剤（粉末）Lを、均一に塗布できるので、この外部滑沢式打錠機51を用いれば、錠剤内部に滑沢剤を含まない錠剤を、打錠する工程において、上杵82・・・、下杵83・・・、及び、臼84・・・に、ギシツキを生じたり、成形材料（この例では、造粒物）mが付着しないので、製造される錠剤tに、スティッキング等の打錠障害が発生しない。

## 【0 4 2 7】

尚、本実施例で示した錠剤内部に滑沢剤を含まない錠剤は、本明細書の従来の技術の欄に示した、種々の方法によっても製造可能と思われるが、この外部滑沢式打錠機51を用いれば、これらの方法に比べ、上杵82・・・の各々の表面（下面）、下杵83・・・の各々の表面（上面）、及び、臼84・・・の各々の表面（内周面）に、滑沢剤（粉末）Lを均一に塗布できるので、高い製造効率で、本発明に係る錠剤を製造できるという利点がある。

## 【0 4 2 8】

また、この外部滑沢式打錠機51では、導管C2に、導管C2内を流れる、滑

沢剤（粉末）Lの濃度を測定する光散乱式の粉体濃度測定装置112を設けているので、この粉体濃度測定装置112の検出値に基づいて、吸引手段101の駆動量を調整することによっても、滑沢剤塗布装置91から噴霧する滑沢剤（粉末）の濃度を調整することもできる。

## 【0429】

また、この外部滑沢式打錠機51では、滑沢剤塗布装置91の下杵用塗布装置部92として、下杵用滑沢剤塗布装置92の下面S92bに、回転テーブル85の外周側から中心方向に向かって設けられた、長尺な吸引口h2を有するものを用いている。

## 【0430】

このような吸引口h2を有する滑沢剤塗布装置91を用いた場合には、錠剤tを本格的に打錠する前に、試し打ちを行い、この試し打ちにより製造されたサンプル錠剤を粉碎し、錠剤1錠あたりに含まれる滑沢剤Lの量を測定し、錠剤1錠あたりに含まれる滑沢剤Lの量が予定している量より多い場合には、この吸引口h2に接続されている吸引手段（図示せず）を適当な駆動量で駆動して、臼84・・・の各々の表面（内周面）に付着している滑沢剤（粉末）Lの一部を吸引除去したり、下杵83・・・の各々の表面（上面）に付着している滑沢剤（粉末）Lの一部を吸引除去したりするようにしてもよい。

## 【0431】

また、作業者が、回転テーブル85の臼84・・・の各々の周囲に、滑沢剤（粉末）Lが付着している場合や付着する虞れがある場合には、この吸引口h2に接続されている吸引手段（図示せず）を、適宜又は常時、適当な駆動量で駆動して、回転テーブル85の臼84・・・の各々の周囲を清浄するようにしてもよい。このように、吸引口h2に接続されている吸引手段（図示せず）を、適宜又は常時、適当な駆動量で駆動するようにした場合には、錠剤内部に滑沢剤が一切含まれない錠剤を製造できるので、尚、一層、口腔内で、速く崩壊する速崩錠を製造できる。

## 【0432】

また、結合剤中に含ませる、水に濡れやすい糖類の配合割合を変えることで、

同じ速崩壊錠であっても、口腔内で、崩壊する時間の異ならせることも可能になるので、本発明に係る錠剤は、口腔内での崩壊時間を制御できるという効果もある。

#### 【0433】

##### 【発明の効果】

以上、詳細に説明したように、請求項1に記載の錠剤では、水に濡れやすい糖類を用いており、且つ、造粒物の粒子間を、水に濡れやすい糖類を含む結合剤により結合している。この構成により、この錠剤は、口腔内に入れると、口腔内の唾液により、結合剤中の水に濡れやすい糖類が、直ちに、水に濡れ、唾液中に溶解又は分散する。これにより、結合剤の粒子を結合させる力が弱くなるので、造粒物が崩壊する結果、錠剤が、直ちに、崩壊する。

#### 【0434】

一方、錠剤を構成する粒子と粒子の間は、結合剤によって結合されているので、粒子間の結合が強いため、保存や運搬の際に、錠剤に欠けが生じない。

#### 【0435】

また、この錠剤では、例えば、主薬が目的とする部位で溶けるように、主薬を含む顆粒に、機能性剤皮（例えば、腸溶性剤皮等）を施したり、徐々に溶けるよう徐放性剤皮を施したり、主薬が結晶化しないように固体分散型顆粒にしたり、主薬をワックスマトリックス構造中に分散した顆粒にすること等により、口腔内速崩型の医薬品を実現できる。

#### 【0436】

請求項2に記載の錠剤では、造粒物中に、成形性に優れた糖類の粒子を含ませているので、請求項1に記載の錠剤の効果に加えて、更に、圧縮成形時の成形性に優れている。

#### 【0437】

請求項3に記載の錠剤では、水に濡れやすい糖類の粒子と、成形性に優れた糖類の粒子との配合比を、圧縮成型時の成形性に優れ、且つ、口腔内で速やかに崩壊する錠剤が製造できる割合にしているので、口腔内で直ちに崩壊する錠剤を高い生産効率で製造することができる。

## 【0438】

請求項4に記載の錠剤では、成形性に優れた糖類として、安全性に優れ、成形性に優れ、且つ、入手が容易な糖類を選択しているので、安全性に優れ、圧縮成形時の成形性に優れ、且つ、口腔内で直ちに崩壊する錠剤を容易に製造することができる。

## 【0439】

請求項5に記載の錠剤では、水に濡れやすい糖類として、安全性に優れ、水に対する濡れ性に優れ、且つ、入手が容易な糖類を選択しているので、安全性に優れ、口腔内で直ちに崩壊する錠剤を容易に製造することができる。

## 【0440】

また、水に濡れやすい糖類は、水に溶解した場合、その水溶液の粘度が上がらないため、錠剤中に、唾液中の水が染み込み易い。この作用によっても、この錠剤は、口腔内に入れると、口腔内の唾液により、直ちに、崩壊する。

## 【0441】

請求項6に記載の錠剤では、造粒物の粒子間を、水に濡れやすい糖類の他に、界面活性剤を含む結合剤により結合している。

## 【0442】

したがって、この錠剤は、口腔内に入れると、口腔内の唾液により、結合剤中の、界面活性剤により唾液中の水の界面張力が低下するので、結合剤が水に濡れ易くなる。次いで、水に濡れやすい糖類が、直ちに、水に濡れ、結合剤中から唾液中に溶解又は分散する。これにより、結合剤の粒子を結合させる力が無くなるので、直ちに、造粒物が崩壊する。

## 【0443】

請求項7に記載の錠剤では、造粒物を構成する粒子と粒子との間が、水に濡れやすい糖類を含む水溶性高分子により結合されている。この錠剤は、造粒物を構成する粒子と粒子との間が、水溶性高分子により結合されているので、口腔内において、唾液に接触すると、唾液中の水分により、結合剤が唾液中の水分中に溶け込む。これにより、造粒物が、粒子レベルに、直ちに、崩壊し分散するため、口腔内において、速やかに崩壊する。



## 【 0 4 4 4 】

且つ、この錠剤では、造粒物を構成する粒子間を結合している水溶性高分子中には、水に濡れやすい糖類の粒子が分散している。これにより、この錠剤の製造方法により製造された錠剤は、口腔内において、唾液に接触すると、水溶性高分子中に分散している、水に濡れやすい糖類の粒子が、唾液に溶けだす。この構成により、この錠剤は、口腔内に入ると、口腔内の唾液により、結合剤中の水に濡れやすい糖類が、直ちに、水に濡れ、唾液中に溶解又は分散する。この結果、結合剤の粒子を結合させる力が弱くなるので、単に、造粒物を構成する粒子間が水溶性高分子により結合されているものに比べ、速やかに、崩壊する。

## 【 0 4 4 5 】

請求項 8 に記載の錠剤の製造方法では、通常の錠剤を製造する際に用いられる、流動層造粒方法と圧縮成形法とにより、口腔内速崩錠を製造できるので、口腔内速崩錠を製造するために新たに特殊な装置を用いる必要がない。

## 【 0 4 4 6 】

また、この錠剤の製造方法により製造される錠剤は、錠剤中に含まれる造粒物が、水に濡れやすい糖類を含む結合剤により結合されているので、結合剤のみを用いた造粒物を圧縮成形した錠剤に比べ、口腔内における崩壊性に優れている。

## 【 0 4 4 7 】

請求項 9 に記載に錠剤の製造方法でも、通常の錠剤を製造する際に用いられる、流動層造粒方法と圧縮成形法とにより、口腔内速崩錠を製造できるので、口腔内速崩錠を製造するために新たな特殊な装置を用いる必要がない。

## 【 0 4 4 8 】

また、この錠剤の製造方法により製造される錠剤は、錠剤中に含まれる造粒物を構成する粒子同士が、水に濡れやすい糖類を含む結合剤により結合されているので、結合剤として水溶性高分子のみを用いた造粒物を圧縮成形した錠剤に比べ、口腔内における崩壊性に優れている。

## 【 0 4 4 9 】

更に、この錠剤の製造方法では、造粒物中に、成形性に優れた糖類の粒子を含ませているので、製造される錠剤に、スティッキング等の打錠障害が生じない。

【 0 4 5 0 】

請求項 1 0 に記載の錠剤の製造方法では、結合剤中に、界面活性剤を添加している。これにより、この錠剤の製造方法により製造される錠剤は、錠剤中に含まれる造粒物を構成する粒子同士が、水に濡れやすい糖類の他に、界面活性剤を含む結合剤で結合されているため、口腔内において、一層速やかに崩壊する。

【 0 4 5 1 】

請求項 1 1 に記載の錠剤の製造方法では、結合剤として、水溶性高分子を用いているので、この錠剤の製造方法により製造された錠剤は、口腔内において、唾液に接触すると、唾液中の水分により、結合剤が唾液中の水分中に溶け込む。これにより、造粒物が、粒子レベルに迄、直ちに、崩壊し分散するため、口腔内において、速やかに崩壊する。

【 0 4 5 2 】

且つ、この錠剤の製造方法により製造された錠剤では、造粒物を構成する粒子間を結合している水溶性高分子中には、水に濡れやすい糖類の粒子が分散している。これにより、この製造方法により製造された錠剤は、口腔内において、唾液に接触すると、水溶性高分子中に分散している、水に濡れやすい糖類の粒子が、唾液に溶けだす。また、この錠剤は、口腔内に入れると、口腔内の唾液により、結合剤中の水に濡れやすい糖類が、直ちに、水に濡れ、唾液中に溶解又は分散する。これによっても、結合剤の粒子を結合させる力が弱くなるので、この錠剤は、錠剤を構成する造粒物を構成する造粒物の粒子間が、単に、水溶性高分子だけにより結合されている錠剤に比べ、速やかに、崩壊する。

【 0 4 5 3 】

請求項 1 2 に記載の錠剤の製造方法では、造粒物を造粒する際に用いる水溶液中に含まれる結合剤と水に濡れやすい糖類との配合を、圧縮成形された錠剤が実用的な硬度を有し、且つ、口腔内で、速やかに崩壊する割合にしているので、保存、運搬中においては、欠けが生じ難く、口腔内で直ちに崩壊する口腔内速崩錠を製造することができる。

【図面の簡単な説明】

【図 1】

図 1 は、本発明に係る錠剤（口腔内速崩錠）で用いる造粒物の好ましい構成の一例を模式的に示す説明図である。

【図 2】

本発明に係る錠剤（口腔内速崩錠）の製造工程の一例を概略的に示す工程図である。

【図 3】

本発明に係る錠剤（口腔内速崩錠）の製造工程の一例を概略的に示す工程図である。

【図 4】

本発明に係る錠剤（口腔内速崩錠）T a の口腔内での崩壊する様子を模式的に示す説明図であり、図 4（a）は、錠剤（口腔内速崩錠）を概略的に示す斜視図を、図 4（b）は、図 4（a）中、R 1 で囲む領域を拡大して示す模式図を、図 4（c）は、図 4（b）中、R 2 で囲む領域を拡大して示す模式図を、また、図 4（d）は、錠剤（口腔内速崩錠）が、唾液中で崩壊していく様子を概略的に示す模式図である。

【図 5】

本発明に係る錠剤（口腔内速崩錠）で用いる造粒物の好ましい構成の他の一例を模式的に示す説明図である。

【図 6】

本発明に係る口腔内速崩錠の製造工程の一例を概略的に示す工程図である。

【図 7】

本発明に係る口腔内速崩錠の製造工程の一例を概略的に示す工程図である。

【図 8】本発明に係る錠剤（口腔内速崩錠）の口腔内での崩壊作用を模式的に示す説明図であり、図 8（a）は、口腔内速崩錠を概略的に示す斜視図を、図 8（b）は、図 8（a）中、R 3 で囲む領域を拡大して示す模式図を、図 8（c）は、図 8（b）中、R 4 で囲む領域を拡大して示す模式図を、また、図 8（d）は、錠剤（口腔内速崩錠）が、唾液中で崩壊していく様子を概略的に示す模式図である。

【図 9】

本発明に係る口腔内速崩錠で用いる造粒物の好ましい構成の他例を模式的に示す説明図である。

【図 1 0】

本発明に係る錠剤（口腔内速崩錠）の製造工程の他の一例を概略的に示す工程図である。

【図 1 1】

本発明に係る錠剤（口腔内速崩錠）の製造工程の他の一例を概略的に示す工程図である。

【図 1 2】

本発明に係る錠剤（口腔内速崩錠）の口腔内での崩壊作用を模式的に示す説明図であり、図 1 2（a）は、錠剤（口腔内速崩錠）を概略的に示す斜視図を、図 1 2（b）は、図 1 2（a）中、R 5 で囲む領域を拡大して示す模式図を、図 1 2（c）は、図 1 2（b）中、R 6 で囲む領域を拡大して示す模式図を、また、図 1 2（d）は、錠剤（口腔内速崩錠）が、唾液中で崩壊していく様子を概略的に示す模式図である。

【図 1 3】

本発明に係る錠剤を製造する際に用いた、外部滑沢式打錠機を概略的に示す全体構成図である。

【図 1 4】

図 1 3 に示す外部滑沢式打錠機のロータリ型打錠機を概略的に示す平面図である。

【図 1 5】

図 1 3 に示す外部滑沢式打錠機を構成する空気脈動波発生装置を概略的に説明する説明図である。

【図 1 6】

図 1 3 に示す外部滑沢式打錠機を構成する吐出装置（定量フィーダ装置）の構成を概略的に示す断面図である。

【図 1 7】

図 1 6 に示す吐出装置（定量フィーダ装置）で用いられている弾性膜体を概略的

に示す平面図である。

【図 1 8】

図 1 7 に示す弾性膜体の動作を説明する説明図である。

【図 1 9】

図 1 3 に示す外部滑沢式打錠機を構成する滑沢剤塗布装置の構成を概略的に示す平面図である。

【図 2 0】

図 1 9 に示す滑沢剤塗布装置の上杵用塗布装置部を、回転テーブルの外周側から中心方向に見た状態を概略的に示す外観斜視図である。

【図 2 1】

図 1 9 中、I - I 線に従う概略的な断面図である。ま

【図 2 2】

図 1 9 中、II - II 線に従う概略的な断面図である。

【符号の説明】

1 a、1 b、1 c 造粒物

2 主薬

3 水に濡れやすい糖類の粒子

4 崩壊剤の粒子

5 a、5 b 混合粉体

6、6 c 結合剤

7 水溶性高分子

8 水に濡れやすい糖類の粒子（析出微粒子）

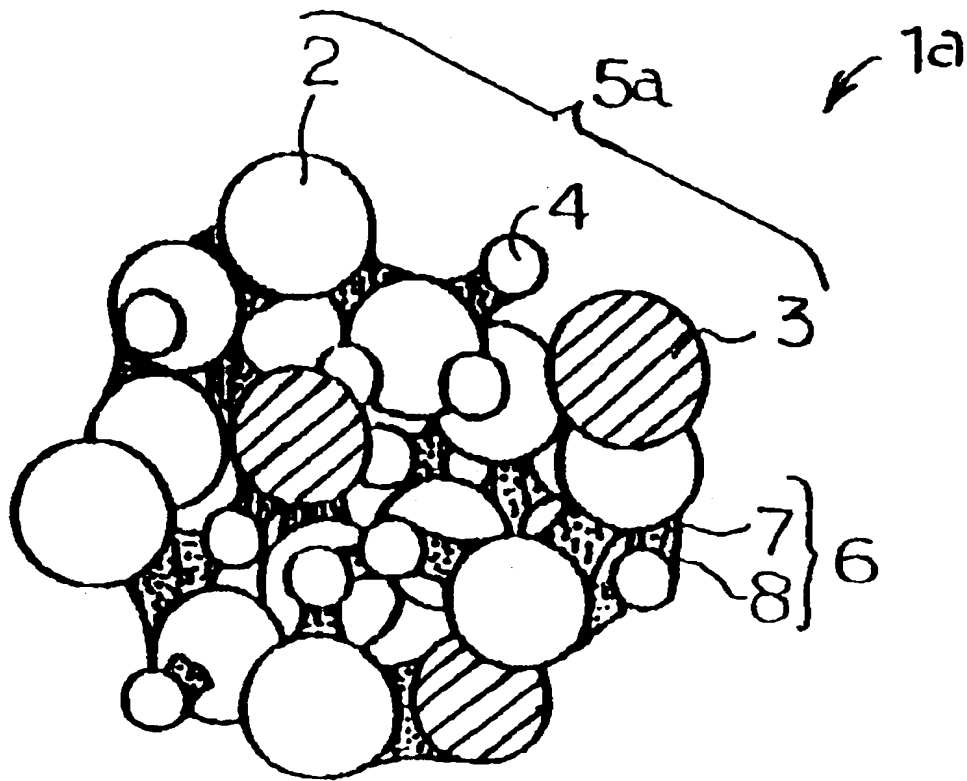
9 成形性に優れた糖類の粒子

1 0 界面活性剤の粒子

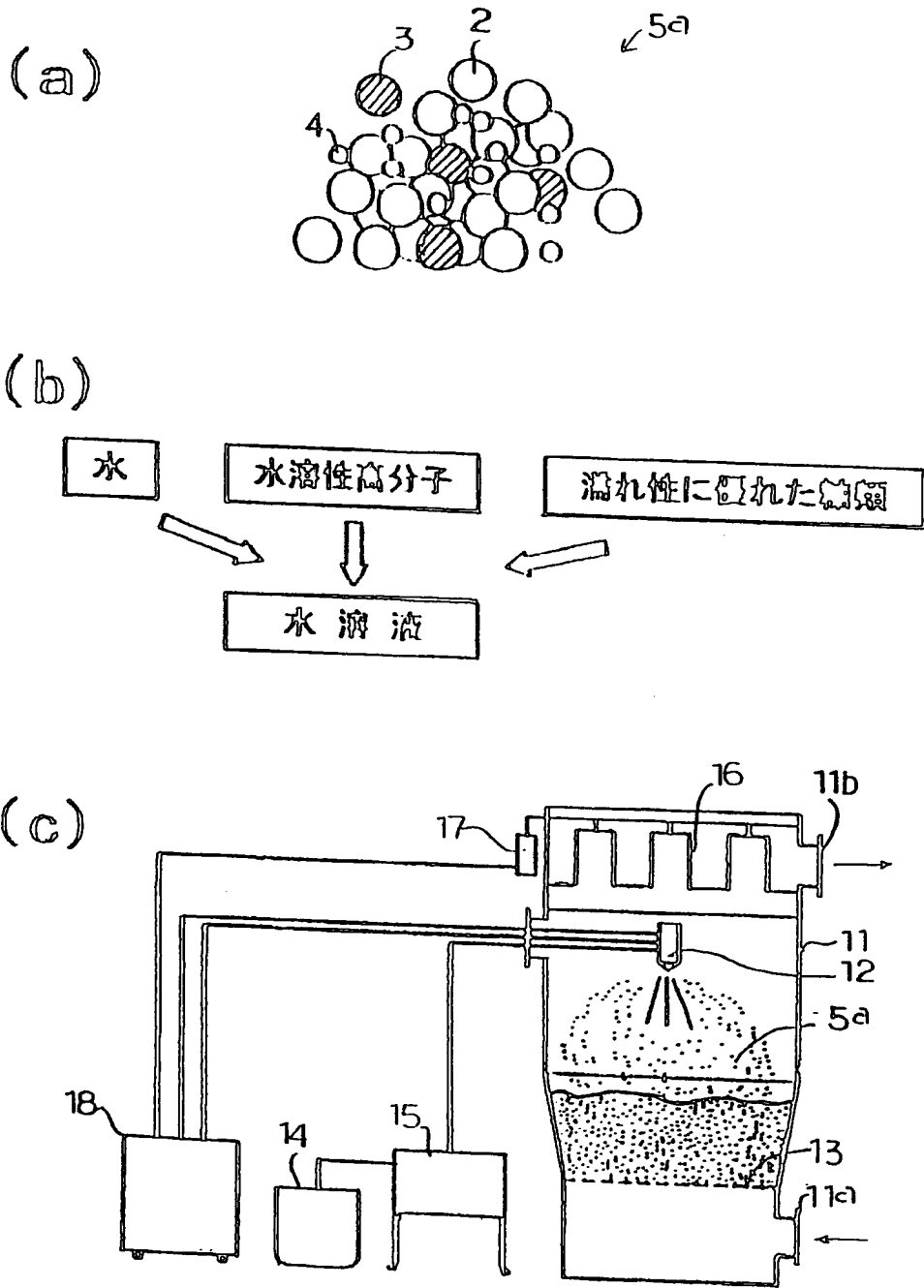
T a、T b、T c 錠剤（口腔内速崩錠）

【書類名】 図面

【図 1】

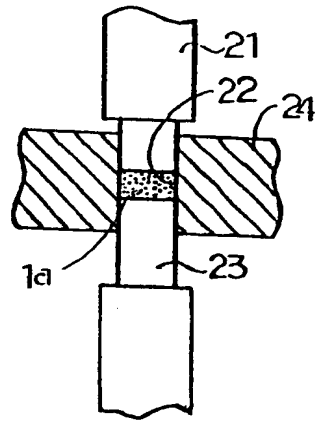


【図 2】

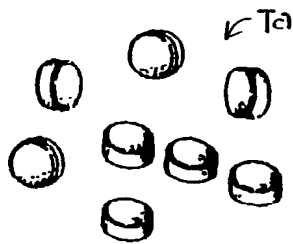


【図 3】

(a)

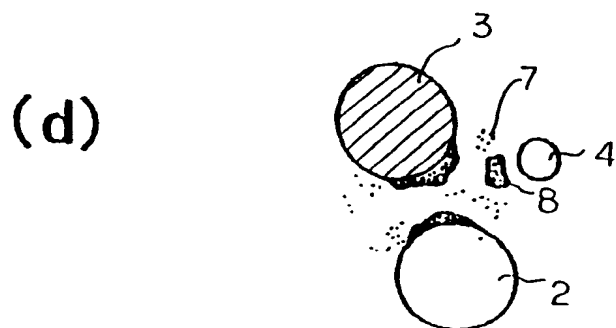
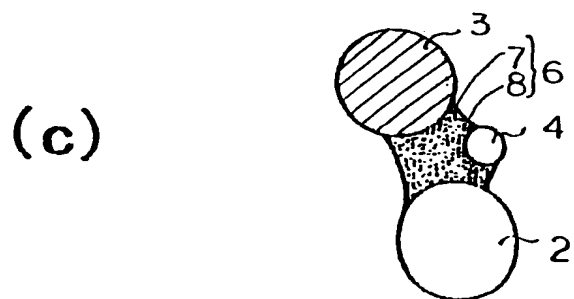
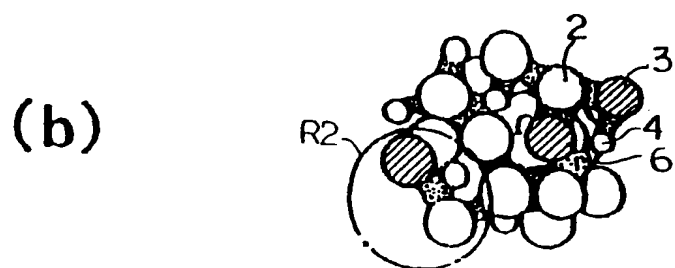
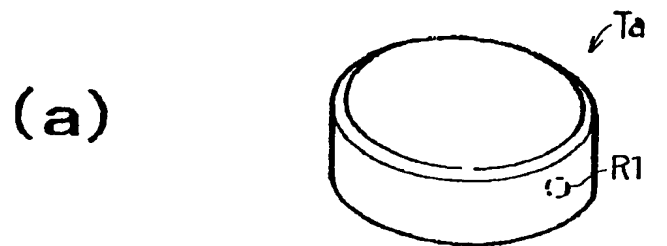


(b)

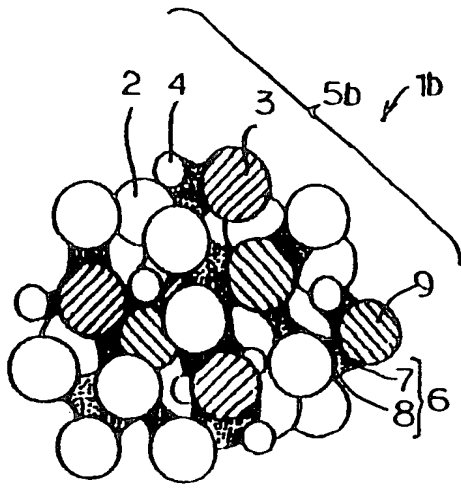




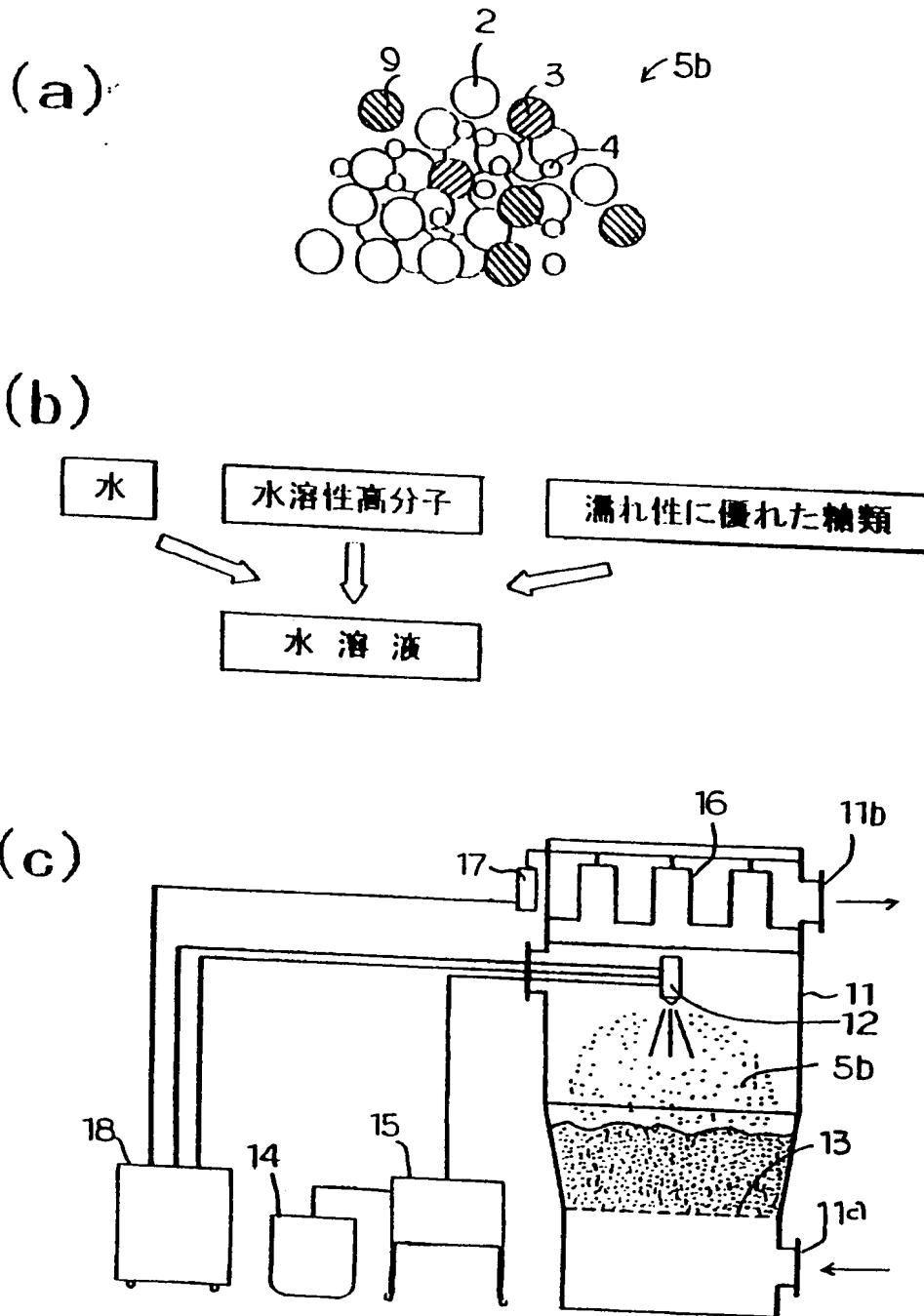
【図 4】



【図 5】

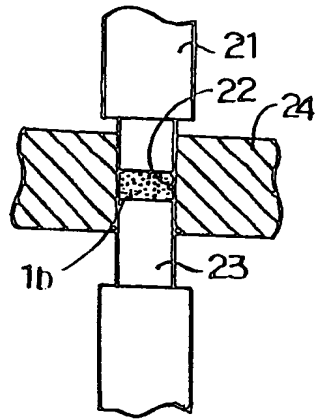


【図 6】

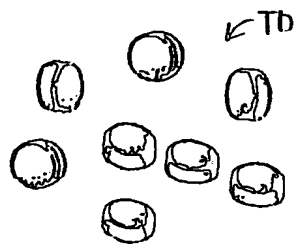


【図 7】

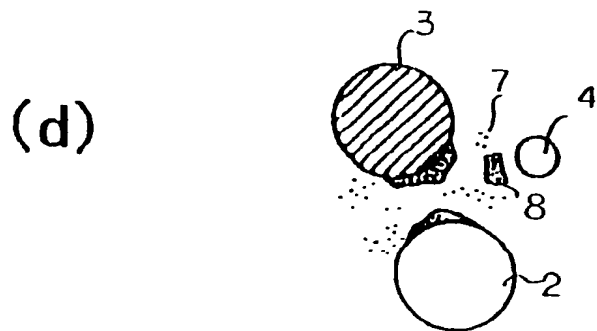
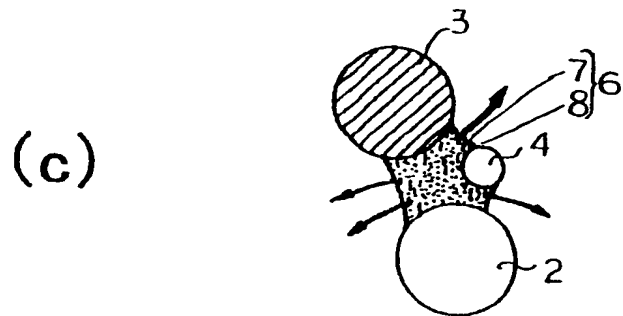
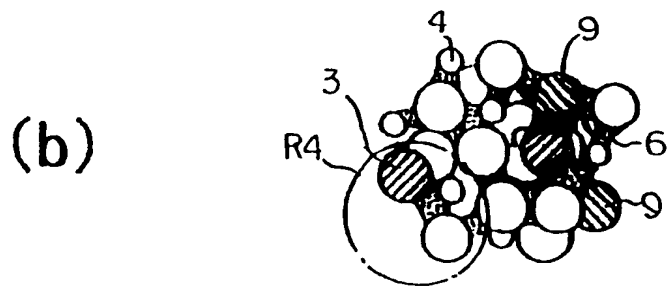
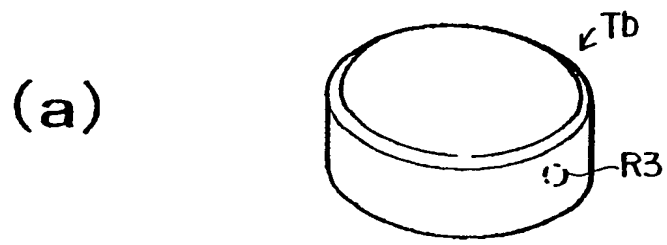
(a)



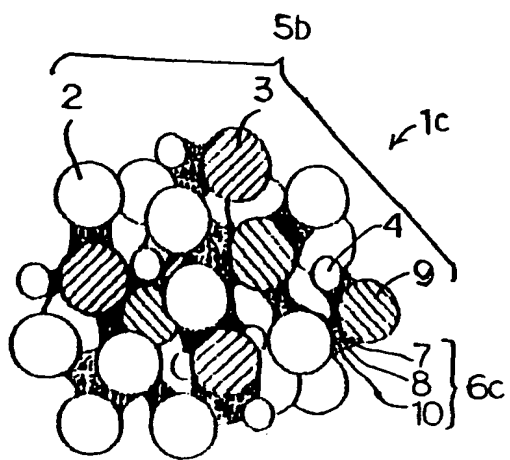
(b)



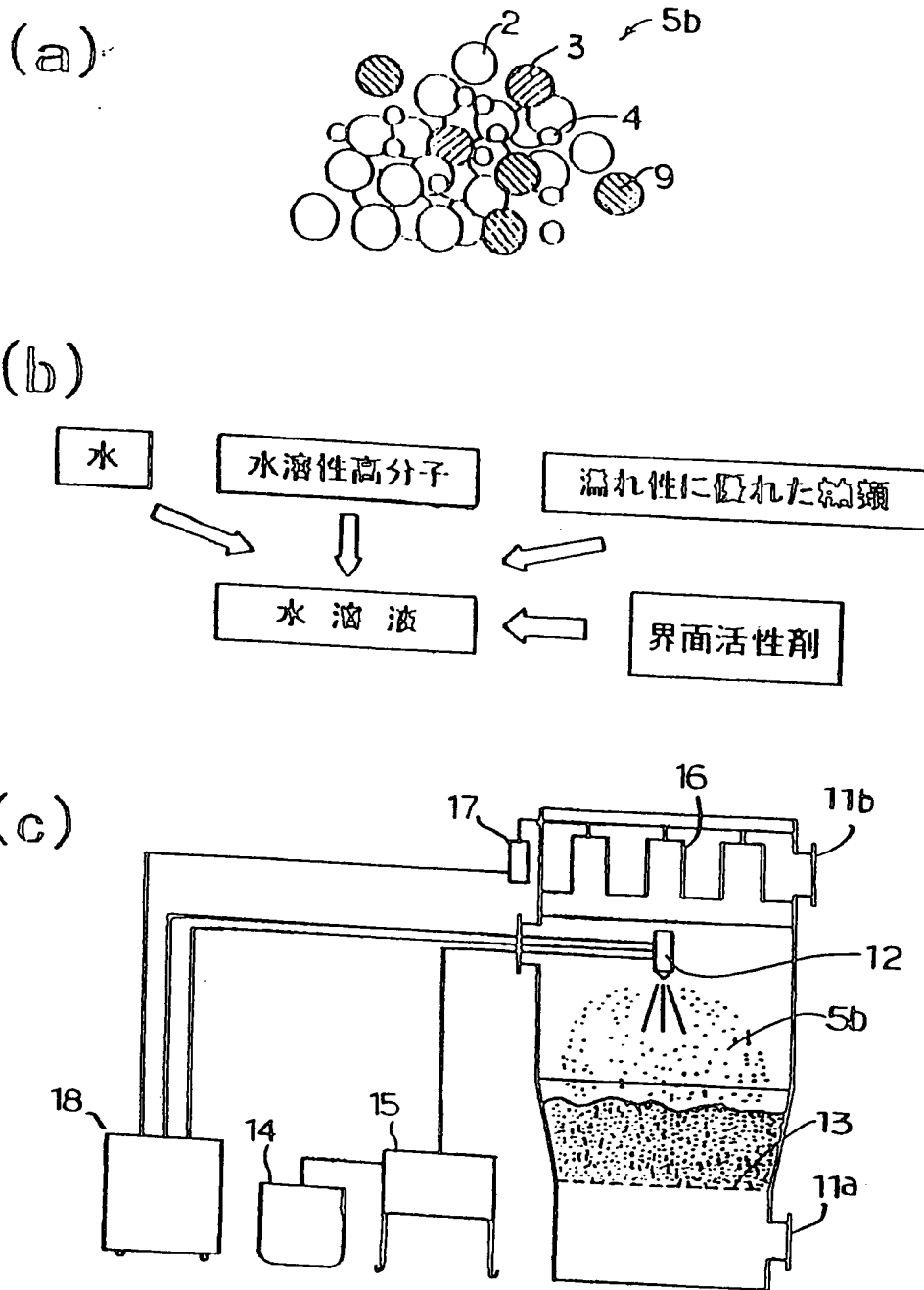
【図 8】



【図 9】

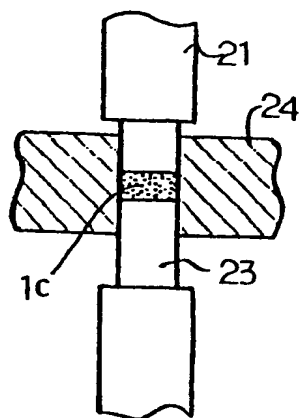


【図 1 0】

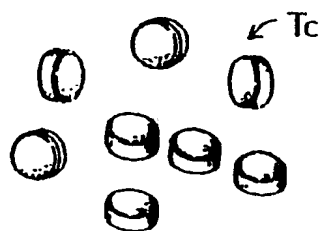


【図 1 1】

(a)

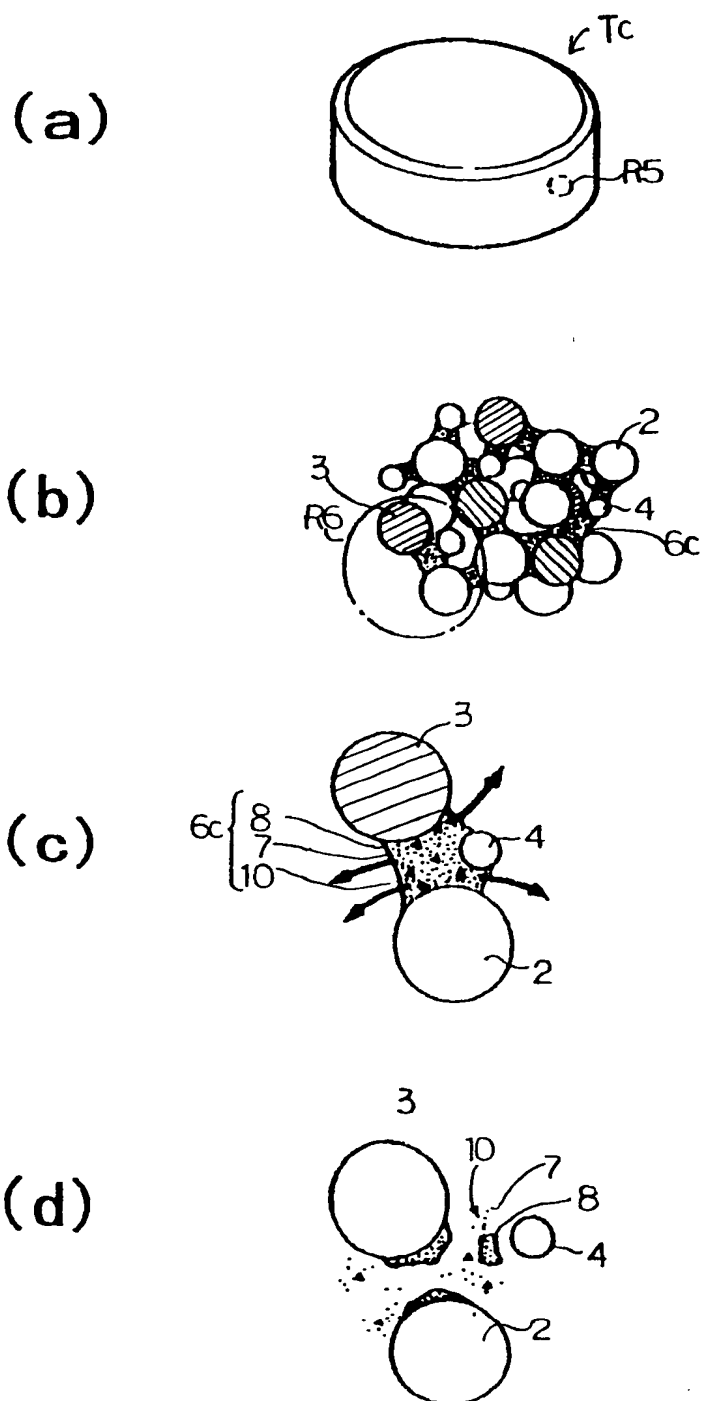


(b)

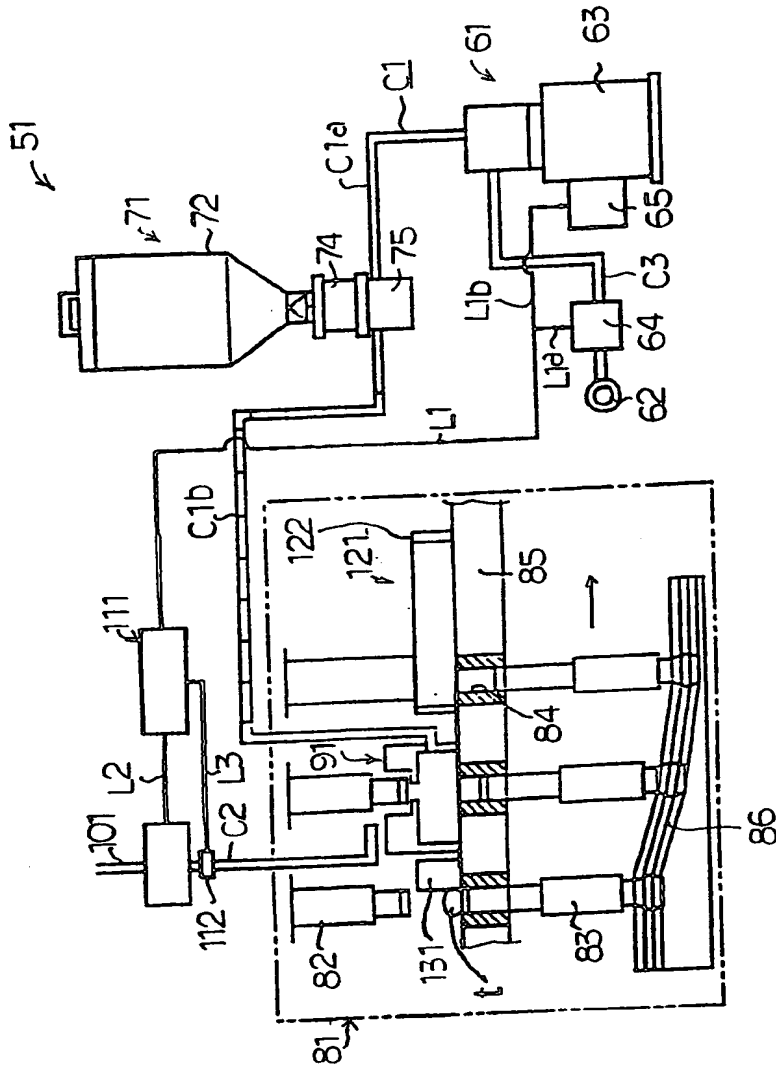




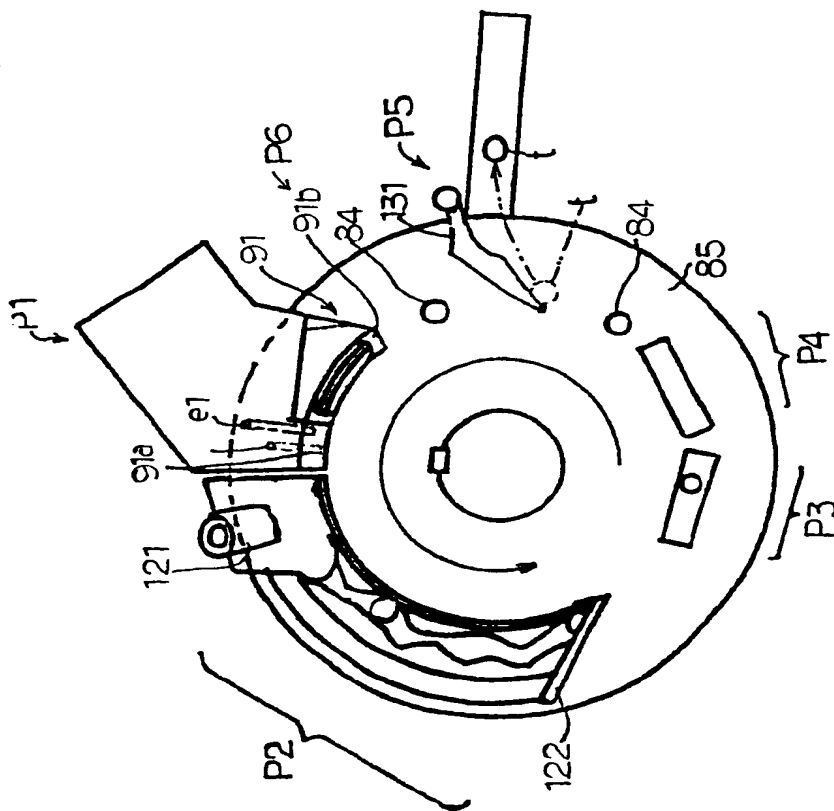
【図 1 2】



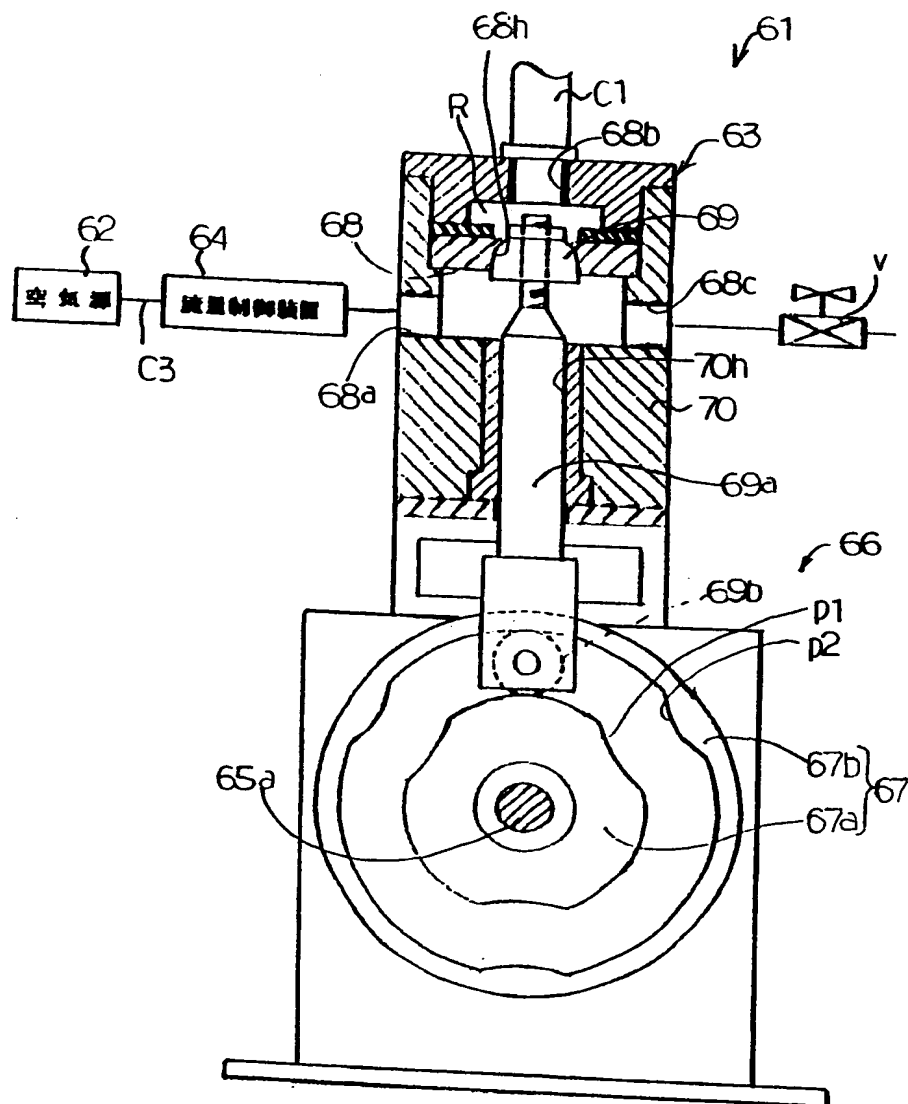
【図 13】



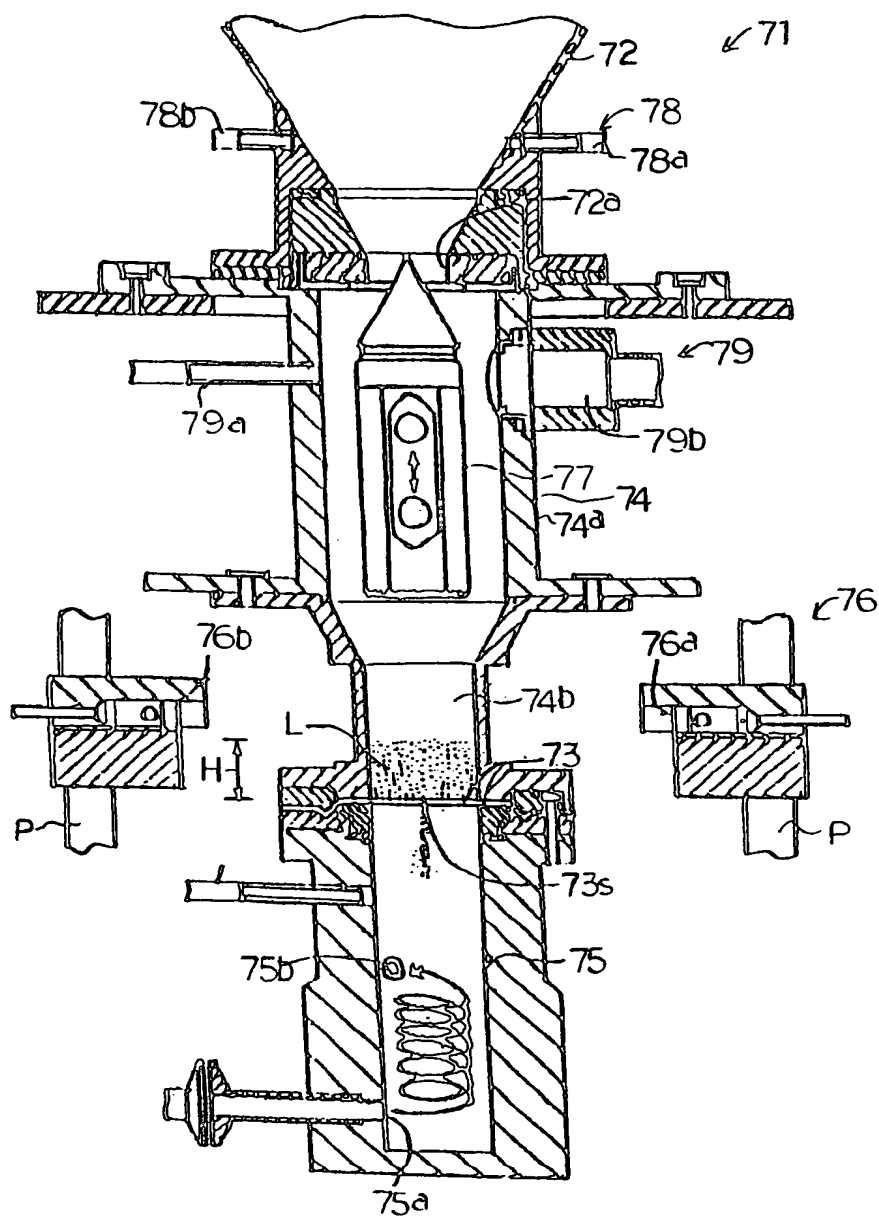
【図 1 4】



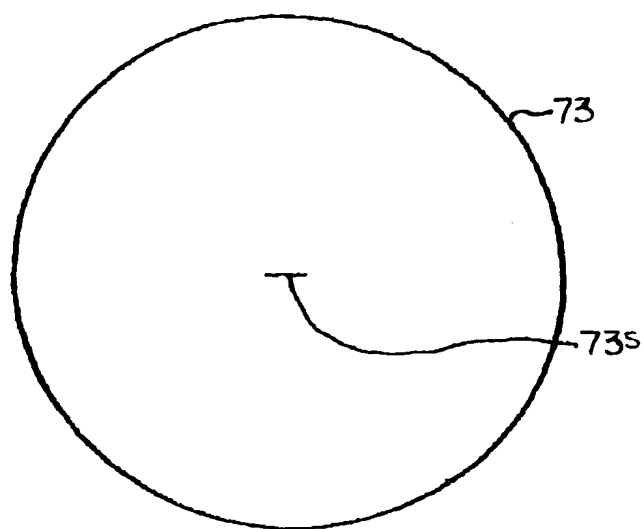
【図 15】



【図 16】

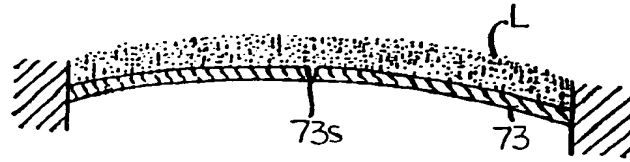


【図 17】

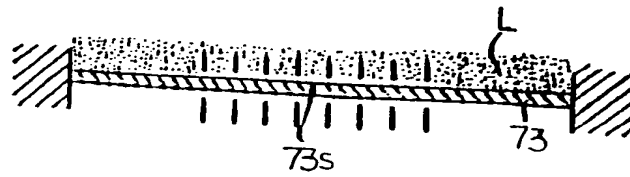


【図 18】

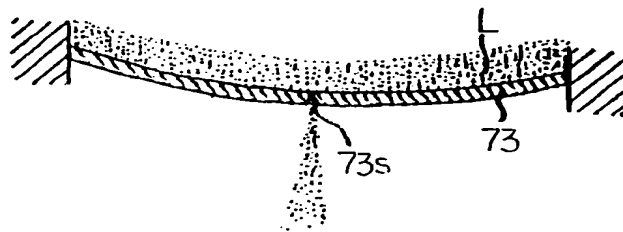
(a)



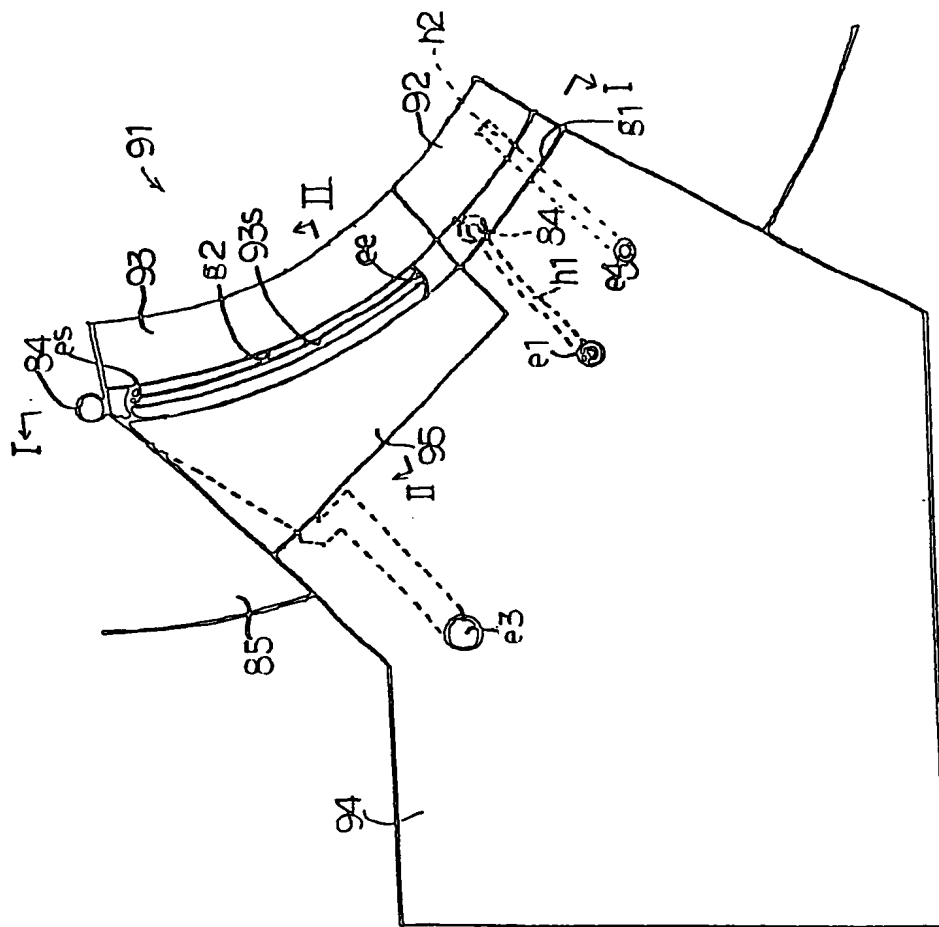
(b)



(c)

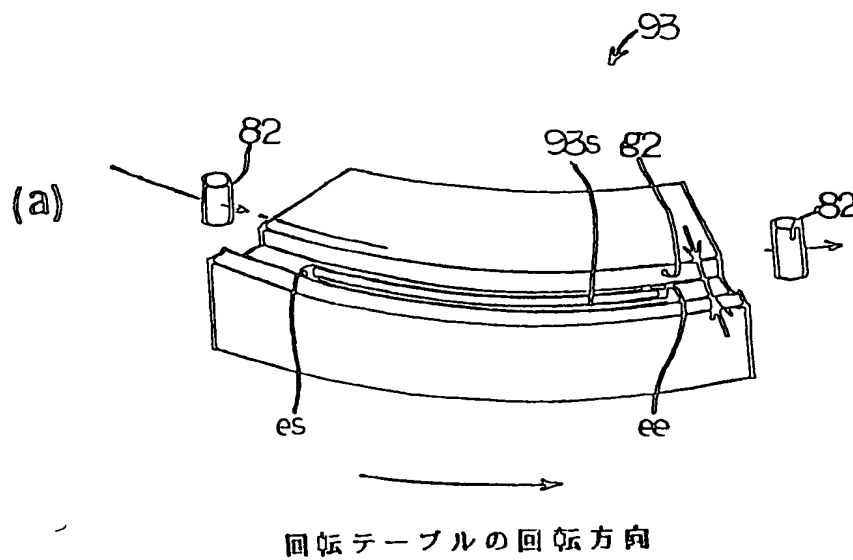


【図 19】

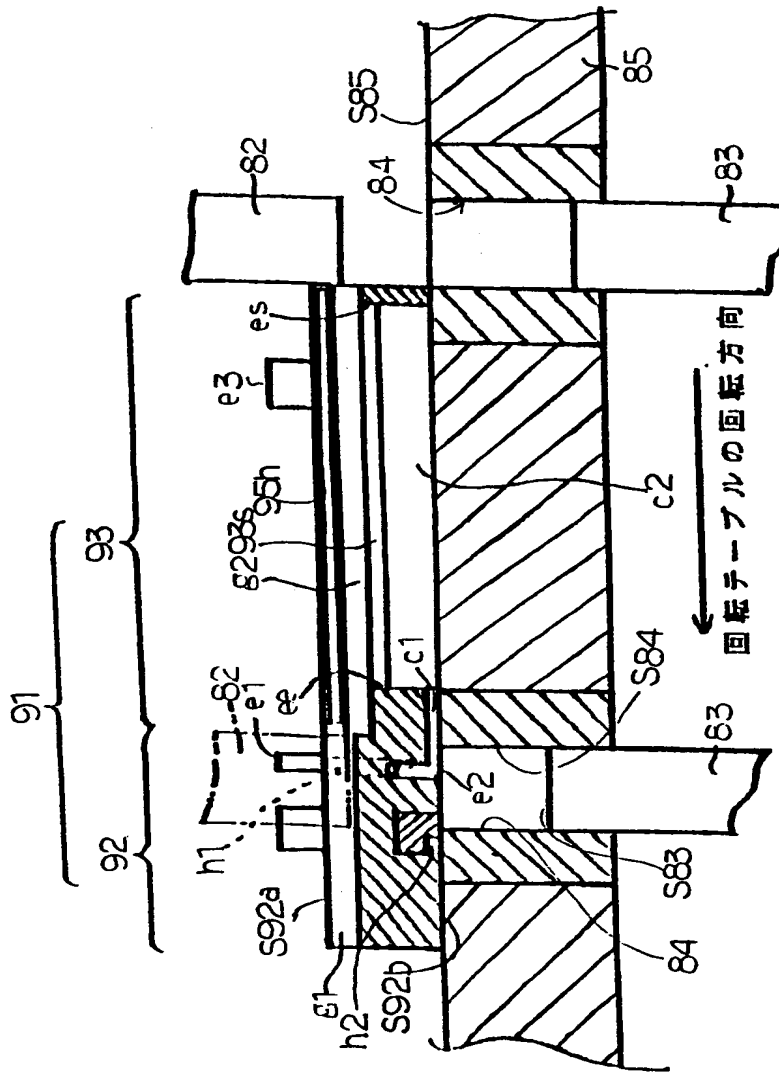




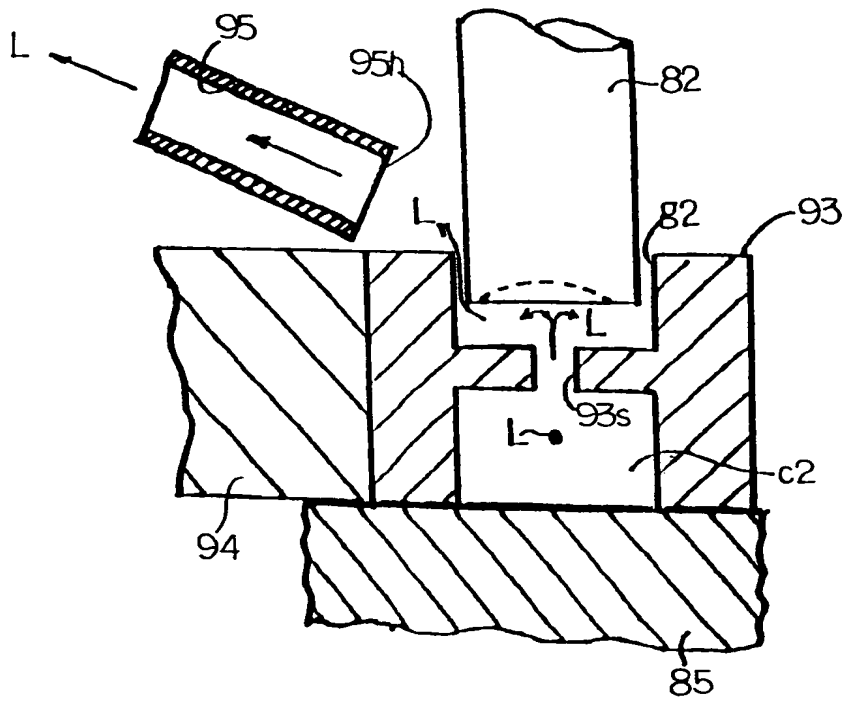
【図 2 0】



【図 21】



【図 2 2】



【書類名】要約書

【要約】

【課題】口腔内において速やかに崩壊する口腔内速崩錠を提供する。

【解決手段】少なくとも、水に濡れやすい糖類 3 と、崩壊剤 4 とを含む混合粉体 5 a を、水に濡れやすい糖類の粒子 8 を含む結合剤 6 で結合した造粒物 1 a ・ ・ を圧縮成形した。

【選択図】図 1

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000001029]

1. 変更年月日 1990年 8月 6日

[変更理由] 新規登録

住 所 東京都千代田区大手町1丁目6番1号

氏 名 協和醗酵工業株式会社

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**